

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta
Katedra sociální geografie a regionálního rozvoje

Studijní program: Epidemiologie
Studijní obor: Sociální epidemiologie



Bc. Václav Jančura

**Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik
zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018**

The influence of carcinogenic infectious agents
on cancer incidence in Czechia in 2018

Diplomová práce

Vedoucí práce: Mgr. Ivana Kulhánová, Ph.D.

Praha, 2021

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Litoměřicích, 07. 04. 2021

Bc. Václav Jančura

Poděkování:

Rád bych na tomto místě poděkoval vedoucí práce Mgr. Ivaně Kulhánové, Ph.D. za odborné vedení, přínosné konzultace, zajímavé nápady, inspiraci a za veškerý čas, který věnovala čtení průběžných verzí diplomové práce. Velmi si všech poskytnutých rad a cenných komentářů vážím.

Rovněž děkuji svojí rodině, která mi byla během celého bakalářského i magisterského studia oporou.

Děkuji také Bc. Ondřejovi Procházkovi a Mgr. Jakubovi Vachuškovi za pomoc při studiu, kamarádství, poskytnutou důvěru a jejich zajímavé životní postoje, které mě v životě již pět let obohacují a posouvají kupředu.

Na závěr bych rovněž rád poděkoval prof. RNDr. Dagmar Dzúrové, CSc. za její velmi proaktivní přístup ke studentům a za kvalitní vedení perspektivního interdisciplinárního studijního programu, jehož studium mě bavilo.

Abstrakt

Hlavním cílem této diplomové práce je zjistit, jaký byl vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018 včetně diferenciací mezi pohlavími, věkovými skupinami, vývoje v čase a zasazení do globálního kontextu zkoumané problematiky. Práce má rovněž za cíl analyzovat podíl jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018. V analytické části práce byla využita metoda populační atributivní frakce a věkově standardizované míry incidence. Analyzovaná data pocházela z Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR a Českého statistického úřadu. Mezi hlavní závěry práce patří zjištění, že vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů byl v Česku v roce 2018 nízký a odpovídal vlivu, který je typický pro nejvyspělejší země světa. Nejčastější karcinogenní infekční agens byl lidský papilomavirus následovaný bakterií *Helicobacter pylori*. Větší vliv měla karcinogenní infekční agens na vznik zhoubných novotvarů u žen. Mezi rokem 1978 a 2018 došlo k výraznému snížení vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů.

Klíčová slova:

zhoubné novotvary, incidence, karcinogenní infekční agens, populační atributivní frakce

Abstract

The main goal of this diploma thesis is to estimate the influence of carcinogenic infectious agents on the cancer incidence in Czechia in 2018, including the difference among sexes, age groups, the development over time and the placement in global context of its problematics. The thesis also aims to analyse the share of individual carcinogenic infectious agents on cancer incidence in Czechia in 2018. In the analytical part, the method of population attributable fraction and age-standardized incidence rates were used. The analysed data came from the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic and the Czech Statistical Office. One of the main conclusions is that the influence of carcinogenic infectious agents on cancer incidence in Czechia in 2018 was low, which corresponded with the typical influence for one of the most developed countries in the world. The most frequent carcinogenic infectious agent was human papillomavirus, followed by *Helicobacter pylori*. The carcinogenic infectious agents had a greater effect on cancer incidence among women. Between 1978 and 2018, there was a significant reduction of the influence of carcinogenic infectious agents on cancer incidence.

Keywords:

cancer, incidence, carcinogenic infectious agents, population attributable fraction

Obsah

Seznam obrázků	8
Seznam tabulek	9
Seznam zkratk	10
1. Úvod	11
1.1 Časové a prostorové vymezení práce	14
1.2 Přínos práce	15
1.3 Struktura práce	15
1.4 Cíle práce, výzkumné otázky a pracovní hypotézy	16
2. Karcinogenní infekční agens	19
2.1 Lidský papilomavirus	19
2.2 Helicobacter pylori	23
2.3 Viry hepatitid	25
2.4 Herpetické viry	27
2.5 Ostatní karcinogenní infekční agens	29
3. Metody a zdroje dat	32
3.1 Věkově standardizovaná míra incidence	32
3.2 Populační atributivní frakce	34
3.3 Zdroje dat	35
4. Zhoubné novotvary související s působením karcinogenních infekčních agens	37
4.1 Incidence v roce 2018 z celosvětového pohledu	37
4.2 Vývoj incidence v Česku mezi lety 1977–2018	43
4.3 Prevence	48
4.3.1 Očkování	48
4.3.2 Screening karcinomu děložního hrdla	51
4.3.3 Eradikace karcinogenních infekčních agens	52
4.4 Sociální nerovnosti v incidenci zhoubných novotvarů	55

5. Syntéza zahraniční literatury vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů.....	59
5.1 Globální pohled.....	59
5.2 Rozvojové země	62
5.3 Vyspělé země	65
6. Analýza vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018	71
7. Diskuse	77
7.1 Diskuse výzkumných otázek a pracovních hypotéz.....	77
7.2 Kritické zhodnocení práce.....	82
8. Závěr	83
Seznam použité literatury	86
Seznam použitých datových a internetových zdrojů	104
Přílohy.....	106

Seznam obrázků

Obrázek 1: Podíly odhadované incidence zhoubných novotvarů, muži a ženy, kontinenty, rok 2018	38
Obrázek 2: Věkově standardizovaná míra incidence zhoubného novotvaru žaludku, muži a ženy, svět, rok 2018	39
Obrázek 3: Věkově standardizovaná míra incidence zhoubného novotvaru jater, muži a ženy, svět, rok 2018	40
Obrázek 4: Věkově standardizovaná míra incidence zhoubného novotvaru děložního hrdla, ženy, svět, rok 2018	41
Obrázek 5: Věkově standardizovaná míra incidence na 100 tisíc obyvatel, vybrané zhoubné novotvary, muži a ženy, Česko, 1977–2018	44
Obrázek 6: Věkově standardizovaná míra incidence na 100 tisíc obyvatel, vybrané zhoubné novotvary, muži a ženy, Česko, 1977–2018	46
Obrázek 7: Věkově standardizovaná míra incidence na 100 tisíc obyvatel, vybrané zhoubné novotvary, muži a ženy, Česko, 1977–2018	47
Obrázek 8: Podíl karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů, muži a ženy, svět, rok 1990, 2002, 2008, 2012, 2018	60
Obrázek 9: Podíl zhoubných novotvarů způsobených karcinogenními infekčními agens, muži a ženy, vybrané státy Asie, rok 2012	64
Obrázek 10: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, populační atributivní frakce, muži a ženy, Asie, rok 2012	64
Obrázek 11: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, populační atributivní frakce, muži a ženy, Evropa, rok 2018.....	68
Obrázek 12: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, věkově standardizovaná míra incidence, muži a ženy, Evropa, rok 2018 ..	69
Obrázek 13: Podíly případů zhoubných novotvarů atributivních k působení jednotlivých karcinogenních infekčních agens, muži a ženy, svět, rok 2018.....	70
Obrázek 14: Populační atributivní frakce karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů, muži a ženy, Česko, 2018	75

Seznam tabulek

Tabulka 1: Přehled karcinogenních infekčních agens dle IARC	13
Tabulka 2: Prevalence HPV v populaci žen s normálním výsledkem cytologického stěru	23
Tabulka 3: Porovnání základní charakteristiky HBV a HCV	26
Tabulka 4: Porovnání populačních standardů, WHO (1960), EUROSTAT (2013)	33
Tabulka 5: Odhadovaná incidence 10 nejčastějších zhoubných novotvarů, muži a ženy, svět, rok 2018	38
Tabulka 6: Odhadovaná incidence ostatních sledovaných zhoubných novotvarů, muži a ženy, svět, rok 2018	43
Tabulka 7: Porovnání vybraných zdrojů dat věkově standardizované míry incidence vybraných zhoubných novotvarů	47
Tabulka 8: Očkování proti vybraným karcinogenním infekčním agens, Česko, rok 2020	49
Tabulka 9: Eradikační strategie karcinogenních infekčních agens, svět, rok 2020	53
Tabulka 10: Podíl zhoubných novotvarů způsobených karcinogenními infekčními agens, muži a ženy, porovnání vyspělých a rozvojových zemí (v %)	61
Tabulka 11: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, populační atributivní frakce, muži a ženy, vybrané země Evropy	65
Tabulka 12: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů populační atributivní frakce, muži a ženy, vybrané země	67
Tabulka 13: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, populační atributivní frakce, muži a ženy, Česko, rok 2018	72
Tabulka 14: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, populační atributivní frakce, muži a ženy, věkové skupiny, Česko, rok 2018	74
Tabulka 15: Vývoj vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, muži a ženy, Česko, 1978–2018	76

Seznam zkratk

ČSÚ	Český statistický úřad
EBV	Virus Epstein–Barrové (Lidský herpesvirus 4)
EU	Evropská unie
HBV	Virus hepatitidy typu B
HCV	Virus hepatitidy typu C
HDV	Virus hepatitidy typu D
HIV	Virus lidské imunodeficiency
HHV–4	Lidský herpesvirus 4 (Virus Epsteina–Baarové)
HHV–8	Lidský herpesvirus 8 (Herpesvirus Kaposiho sarkomu)
HP	Helicobacter pylori
HPV	Lidský papilomavirus
HTLV–1	Lidský T-buněčný lymfotropní virus typu 1
IARC	International Agency for Research on Cancer (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny)
KSHV	Herpesvirus Kaposiho sarkomu (Lidský herpesvirus 8)
MCV	Polyomavirus Merkelových buněk
MKN–10	Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (10. revize)
PAF	Populační atributivní frakce
ÚZIS ČR	Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky
VSMI N	Věkově standardizovaná míra incidence (nový standard EUROSTATu)
VSMI O	Věkově standardizovaná míra incidence (starý standard WHO)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)
ZN	Zhoubný novotvar

1. Úvod

Zhoubný novotvar, zhoubný nádor, zhoubné nádorové onemocnění, rakovina – pro mnohé z nás synonyma, budící obavy, nejistotu a strach. Diagnóza, jež může být stanovena u osob všech věkových i příjmových kategorií. Onemocnění, které je v současnosti aktuálním tématem vědeckého poznání a významným předmětem zájmu medicíny, si svou pozornost nachází i u laické veřejnosti.

Odhaduje se, že v roce 2018 byl zhoubný novotvar diagnostikován u více než 18 milionů obyvatel planety, přičemž přibližně 9,5 milionu jich na zhoubné nádorové onemocnění zemřelo (Bray a kol. 2018). Zhoubná nádorová onemocnění jsou tak z globálního hlediska považována za jednu z nejčastějších příčin úmrtí. V Evropské unii (EU) zauímají na pomyslném žebříčku nejčastějších příčin úmrtí druhé místo – hned po nemocích oběhové soustavy (Kurkin 2018).

V průběhu posledních desetiletí incidence zhoubných novotvarů v populaci narůstá. Tento negativní vývojový trend je v odborné literatuře mnohými autory dáván do souvislosti zejména se stárnutím populace a přijímáním nového životního stylu, který zvyšuje riziko vzniku zhoubného nádorového onemocnění (Jemal a kol. 2010, Torre a kol. 2016). Ve vyspělých zemích světa je však v současnosti vznik zhoubných novotvarů zároveň částečně eliminován snižováním prevalence známých rizikových faktorů v populaci. Velké množství zhoubných nádorových onemocnění je tak v tomto světovém regionu odhaleno včas a dostupná úspěšná léčba dokáže fatalitu onemocnění mnohdy zvrátit (Torre a kol. 2016).

Vznik zhoubných novotvarů je v první řadě často spojován s mnoha všeobecně známými rizikovými faktory – například s kouřením, konzumací alkoholu, nevhodným způsobem stravování, všeobecně nezdravým životním stylem, genetickými predispozicemi nebo působením karcinogenních chemických látek. Významným rizikovým faktorem vzniku zhoubných novotvarů je však i působení karcinogenních infekčních biologických agens, jejichž vliv na vznik zhoubných novotvarů byl

v minulosti potvrzen prostřednictvím IARC¹ – Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (Bouvard a kol. 2009, IARC 2012, IARC 2014b, Krueger a kol. 2010).

Podle klasifikace karcinogenů IARC (2020) je za prokazatelně karcinogenní pro člověka (karcinogeny skupiny 1) považováno celkem 11 infekčních agens (IARC 2012, IARC 2020). Konkrétně se jedná o 7 virů, 1 bakterii a 3 helminty (cizopasně červy). Karcinogenním infekčním agens dle IARC (2020) tedy v současnosti je:

- lidský papilomavirus (HPV)²,
- bakterie *Helicobacter pylori* (HP),
- virus hepatitidy typu B (HBV),
- virus hepatitidy typu C (HCV),
- virus Epstein-Baarové (EBV),
- herpesvirus Kaposiho sarkomu (KSHV),
- lidský T-buněčný lymfotropní virus typu 1 (HTLV-1),
- virus lidské imunodeficiency (HIV),
- motolice thajská (*Opisthorchis viverrini*),
- motolice žlučová (*Clonorchis sinensis*)
- krevnička močová (*Schistosoma haematobium*).

Výše uvedená infekční agens lze tedy považovat za determinanty zhoubných nádorových onemocnění. Přímý karcinogenní vliv na vznik zhoubných novotvarů nebyl v odborné literatuře dosud prokázán pouze u HIV – zhoubné novotvary způsobuje pouze nepřímo³ (Bouvard a kol. 2009, IARC 2012). V populaci rozvojových zemích světa jsou rozšířena všechna karcinogenní infekční agens (viz tabulka 1). Karcinogenní helminti (motolice thajská, motolice žlučová i krevnička močová) jsou však infekční agens, která se v populaci vyspělých zemích světa běžně nevyskytují (de Martel a kol. 2012, de Martel a kol. 2020, IARC 2012, Plummer a kol. 2016).

Potenciální vliv na vznik zhoubných novotvarů má podle IARC (2014b) rovněž i polyomavirus Merkelových buněk (MCV), který však není prozatím považovaný za člověku prokazatelně karcinogenní infekční agens. Podle klasifikace IARC (2020) spadá do skupiny karcinogenů 2A – tedy mezi člověku „pravděpodobné“ karcinogeny. Za

¹ Zkratka odvozená z anglického názvu – International Agency for Research on Cancer.

² Prokazatelně karcinogenních je dle IARC (2020) celkem 12 typů HPV. Patří mezi ně HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59. Pravděpodobně karcinogenní je HPV 68, přičemž za „možné“ karcinogeny jsou považovány HPV typu 5, 8, 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85 a 97.

³ Více informací o nepřímém vlivu HIV na vznik zhoubných novotvarů je uvedeno v podkapitole 2.5.

pravděpodobně karcinogenní infekční agens je dále považován i nejčastější původce malárie – *Plasmodium falciparum* (IARC 2014b, IARC 2020). Jedná se však, stejně jako v případě karcinogenních helmintů, o infekční agens, která jsou endemická pouze v rozvojovém světě. Vliv na vznik zhoubných novotvarů je dáván do kontextu rovněž i s působením jiných infekčních agens. Pro člověka „možná“ karcinogenní (karcinogeny skupiny 2B) jsou některé polyomaviry – simian virus 40 (SV40), polyomavirus BK nebo polyomavirus JC (IARC 2020).

Tabulka 1: Přehled karcinogenních infekčních agens dle IARC

Infekční agens	Kategorie	Přímý vliv	Vyspělé země	Rozvojové země
Lidský papilomavirus	Viry	ANO	ANO	ANO
<i>Helicobacter pylori</i>	Bakterie	ANO	ANO	ANO
Hepatitida typu B	Viry	ANO	ANO	ANO
Hepatitida typu C	Viry	ANO	ANO	ANO
Virus Epsteina-Baarové	Viry	ANO	ANO	ANO
Lidský virus Kaposiho sarkomu	Viry	ANO	ANO	ANO
Lidský T-buněčný lymfotropní virus typu 1	Viry	ANO	ANO	ANO
Virus lidské imunodeficiency	Viry	NE	ANO	ANO
Motolice thajská	Helminti	ANO	NE	ANO
Motolice žlučová	Helminti	ANO	NE	ANO
Krevnička močová	Helminti	ANO	NE	ANO

Poznámky:

Kategorie = rozlišení, zdali infekční agens spadá mezi viry, bakterie nebo helminty.

Přímý vliv = infekční agens má přímý vliv na vznik zhoubných novotvarů.

Vyspělé země = infekční agens se vyskytuje ve vyspělých zemích.

Rozvojové země = infekční agens se vyskytuje v rozvojových zemích.

Zdroj informací: Bouvard a kol. (2009), de Martel a kol. (2012), de Martel a kol. (2020), IARC (2012), IARC (2014b), IARC (2020), Plummer a kol. (2016).

1.1 Časové a prostorové vymezení práce

Rok 2018 byl pro analýzu této diplomové práce vybrán zejména z důvodu největší aktuálnosti. Za rok 2018 byla v roce 2020 dostupná nejnovější data o incidenci zhoubných novotvarů v Česku (Dušek a kol. 2020) i ve světě (Bray a kol. 2018). Podstatným faktorem výběru roku 2018 byla rovněž dostupnost nejnovější globální analýzy vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů (de Martel a kol. 2020), která poskytuje výsledky rovněž za rok 2018. Z tohoto důvodu je možné diplomovou práci založit na nejnovějších datech a přispět tak vědeckému poznání svou aktuálností. Její výsledky je možné porovnat s poznatky jiných autorů, kteří v posledních letech vydali tematicky podobné práce, které analyzují vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění v jiných zemích nebo regionech světa.

Ve vztahu k Česku nebyl v žádné veřejně přístupné publikaci vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů dosud zkoumán. Tento fakt je hlavním důvodem, proč bylo Česko vybráno pro prostorové vymezení této diplomové práce. Odborné články zabývající se vlivem karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění ve vyspělých zemích světa zkoumaly doposud toto téma na národní úrovni pouze v zemích západní Evropy (Francie, Nizozemsko, Velká Británie) a v Austrálii. Výsledky této diplomové práce tak mohou přispět k větší regionální heterogenitě poznání zkoumané problematiky, protože oproti dosud vydaným studiím se specializuje na rozklíčování vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v postsocialistické zemi lokalizované ve střední Evropě. Významným důvodem pro výběr Česka byla rovněž výborná dostupnost aktuálních dat incidence zhoubných novotvarů v Česku a jejich důvěryhodnost.

Stěžejní pro prostorové vymezení práce je rozdělení světa do dvou regionů podle de Martel a kol. (2012) na:

- region vyspělých zemí (všechny evropské země včetně asijské části Ruska, USA, Kanada, Austrálie, Nový Zéland, Japonsko)
- region rozvojových zemí (země Latinské Ameriky, Asie, Afriky, Oceánie).

Hlavní pozornost vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů je v této diplomové práci věnována regionu vyspělých zemí, jehož je Česko součástí.

1.2 Přínos práce

Hlavním přínosem této diplomové práce je získání relevantních poznatků o vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku. Její analytická část umožňuje porovnat vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění v Česku s výsledky podobně analyticky orientovaných odborných publikací. Diplomová práce svým syntetizujícím zaměřením poskytuje čtenáři rovněž komplexní a přehledné nastínění problematiky vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů z všestranného pohledu v českém jazyce.

Tato diplomová práce se zabývá velmi aktuálním a atraktivním tématem, které je i v současnosti těžištěm zájmu mnoha odborníků. Seznam karcinogenních infekčních agens se v čase mění a je velmi pravděpodobné, že se jejich počet bude v budoucnu s rozvojem vědy a medicíny nadále rozšiřovat. Atraktivitu tématu dokládá i velké množství odborných článků, ve kterých se autoři problematikou vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů dosud zabývali.

1.3 Struktura práce

Tato diplomová práce je logicky členěná do osmi kapitol. První kapitola je úvodní a jsou v ní představeny základní informace o problematice karcinogenních infekčních agens a její časové i prostorové vymezení, přínos a struktura. V závěru kapitoly jsou uvedeny cíle práce, výzkumné otázky a pracovní hypotézy. Druhá kapitola poskytuje čtenáři informace o infekčních agens, která jsou považována za karcinogenní. Následující třetí kapitola je metodickou částí práce, ve které jsou představeny využití metody a zdroje dat. Čtvrtá kapitola se zabývá zhoubnými novotvary (jejich incidencí, prevencí a sociálními nerovnostmi v incidenci), jejichž vznik bývá zapříčiněn právě karcinogenními infekčními agens. Pátá kapitola syntetizuje a porovnává poznatky dosud vydaných prací zabývajících se tématem vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů. Šestá kapitola je stěžejní analytickou částí práce. Její náplní je nalezení odpovědí na výzkumné otázky, které umožní vyřešit stanovené cíle. Diskusí výzkumných otázek a pracovních hypotéz se následně zabývá sedmá kapitola. Kapitola obsahuje rovněž kritické zhodnocení práce a uvádí její slabé a silné stránky. V osmé závěrečné kapitole jsou přehledně shrnuty významné poznatky a výsledky této diplomové práce.

1.4 Cíle práce, výzkumné otázky a pracovní hypotézy

Hlavním cílem této diplomové práce je analýza vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018 (včetně diferenciací mezi pohlavími, věkovými skupinami a vývoje v čase). Práce má rovněž za cíl analyzovat podíl jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných nádorových onemocnění v Česku v roce 2018. Dále je rovněž cílem zjištěné výsledky za Česko zasadit nejen do celosvětového kontextu vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění, ale zejména je porovnat s výsledky národních studií nejvyspělejších zemí světa, v nichž byla podobná analýza již v minulosti provedena.

Z tohoto důvodu je v této podkapitole následně uvedeno sedm výzkumných otázek, které výše představené cíle práce umožňují plnohodnotně naplnit. Ke každé výzkumné otázce je rovněž stanovena jedna předpokládaná pracovní hypotéza vycházející z poznatků odborné literatury.

První výzkumná otázka je zaměřena čistě na celkový vliv karcinogenních infekčních agens v Česku v roce 2018. Výsledná hodnota je pro téma diplomové práce klíčová. Stejně je rovněž pro druhou výzkumnou otázku, která ji rozšiřuje a obohacuje o kontext.

1. Výzkumná otázka:

Jaký procentuální podíl zhoubných novotvarů byl v Česku v roce 2018 zapříčiněn působením karcinogenních infekčních agens?

1. Pracovní hypotéza:

Podíl zhoubných novotvarů zapříčiněných karcinogenními infekčními agens v Česku v roce 2018 nepřesáhl 5 %.

Druhá výzkumná otázka zasazuje výslednou hodnotu vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018 do celosvětového kontextu studované problematiky. Cílem je poukázat na zařazení Česka mezi vyspělé země světa, v kterých je vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů nižší než v rozvojových zemích.

2. Výzkumná otázka:

Jak lze procentuální podíl zhoubných novotvarů zapříčiněných karcinogenními infekčními agens v Česku v roce 2018 zařadit do celosvětového kontextu vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů?

2. Pracovní hypotéza:

Výsledná procentuální hodnota zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018 vztažených k působení karcinogenních infekčních agens odpovídala nízkým hodnotám, které jsou typické pro vyspělé země.

Třetí výzkumná otázka odhaluje vliv jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018. Výsledné procentuální hodnoty umožňují seřadit karcinogenní infekční agens sestupně podle velikosti významu, čímž je možné identifikovat nejvýznamnější karcinogenní infekční agens v Česku.

3. Výzkumná otázka:

Jaký byl odhadovaný podíl jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018?

3. Pracovní hypotéza:

Největší podíl na vzniku zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018 měl ze všech karcinogenních infekčních agens HPV.

Čtvrtá výzkumná otázka obohacuje a rozšiřuje třetí výzkumnou otázku o celosvětový kontext participace karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů. Cílem je prokázat, že výsledné podíly jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných nádorových onemocnění v Česku v roce 2018 korespondovaly s předpoklady odborné literatury a odpovídaly podílům typickým pro vyspělé země světa.

4. Výzkumná otázka:

Jak lze podíl jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných nádorových onemocnění v Česku v roce 2018 zařadit do celosvětového kontextu?

4. Pracovní hypotéza:

Podíly jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných nádorových onemocnění v Česku v roce 2018 odpovídaly podílům typickým pro vyspělé země světa

Pátá výzkumná otázka se zabývá diferenciací vlivu karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných nádorových onemocnění v Česku v roce 2018 mezi pohlavími. Jejím cílem je zjistit, zdali riziko vzniku zhoubného novotvaru bylo v Česku v roce 2018 vyšší u mužů nebo u žen.

5. Výzkumná otázka:

Jaké byly genderové rozdíly v podílu karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018?

5. Pracovní hypotéza:

Karcinogenní infekční agens měla v Česku v roce 2018 vyšší vliv na vznik zhoubných novotvarů u žen.

Šestá výzkumná otázka se zabývá diferenciací vlivu karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných nádorových onemocnění mezi jednotlivými věkovými skupinami u mužů a žen. Jejím cílem je zjistit, v kterých věkových skupinách s ohledem na pohlaví byl v Česku v roce 2018 podíl takto vzniklých zhoubných novotvarů vyšší, resp. nižší.

6. Výzkumná otázka:

V jakých věkových skupinách s ohledem na pohlaví byl vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018 nejvýznamnější?

6. Pracovní hypotéza:

Karcinogenní infekční agens způsobila v Česku v roce 2018 podílově nejvíce zhoubných novotvarů u mužů, a především u žen v mladším produktivním věku (mezi 25 a 39 lety).

Sedmá výzkumná otázka se zabývá vývojem vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění v Česku od roku 1978. Cílem je prokázat, že podíl zhoubných novotvarů zapříčiněných působením karcinogenních infekčních agens se v průběhu posledních 40 let v Česku snížil.

7. Výzkumná otázka:

Jak se proměnil vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění v Česku mezi rokem 1978 a 2018?

7. Pracovní hypotéza:

Mezi rokem 1978 a 2018 došlo v Česku k poklesu počtu zhoubných nádorových onemocnění, jejichž vznik lze přičítat vlivu karcinogenních infekčních agens.

2. Karcinogenní infekční agens

Tato kapitola poskytuje čtenáři syntézu poznatků o osmi infekčních agens, která jsou považována za karcinogenní a jejichž přítomnost v lidském těle velmi významně zvyšuje riziko vzniku zhoubných novotvarů (Bouvard a kol. 2009, de Flora a la Maestra 2015, IARC 2012, IARC 2020). Následujících pět podkapitol se postupně zabývá jednotlivými infekčními agens, u nichž byl v odborné literatuře prokázán jejich vliv na vznik zhoubných novotvarů ve vyspělých zemích světa (Bray a kol. 2018, Cougot a kol. 2005, de Martel a kol. 2012, de Martel a kol. 2020, Fung a kol. 2009, IARC 2012, IARC 2020, Krueger a kol. 2010, Parsonnet 1995, Plummer a kol. 2016). Důraz je kladen na základní charakteristiku těchto infekčních agens, jejich prevalenci v populaci a způsoby přenosu.

Do obsahu kapitoly je tedy zahrnut lidský papilomavirus, bakterie *Helicobacter pylori*, virus hepatitidy B, virus hepatitidy C, virus Epsteina-Baarové, herpesvirus Kaposiho sarkomu, lidský T-buněčný lymfotropní virus typu 1 a virus lidské imunodeficiency. Závěr poslední podkapitoly se zabývá i polyomavirem Merkelových buněk, jehož karcinogenní vlastnosti jsou považovány za pravděpodobné. Infekční agens, která se, jak již bylo zmíněno v úvodní kapitole, v prostředí vyspělých zemí nevyskytují, nebyla do obsahu kapitoly zahrnuta z důvodu irelevance pro téma této diplomové práce.

2.1 Lidský papilomavirus

Lidský papilomavirus (HPV) lze charakterizovat jako dvouřetězcový DNA vir s ikozahedrání strukturou, jehož částice jsou velmi malé, mající velikost přibližně 50 nanometrů. Jedná se o vir patřící do početně rozsáhlé virové čeledi Papillomaviridae, do níž jsou řazeny viry, které lze považovat za determinanty vzniku lehkých, závažných i fatálních onemocnění epitelu kůže, sliznic a orgánů všech vyšších obratlovců – člověka i zvířat (IARC 1995, IARC 2005).

Při analýze genomu HPV bylo v minulosti objeveno již více než 150 typů⁴ tohoto viru, přičemž přibližně polovina z nich je schopná infikovat rozmnožovací soustavu člověka

⁴ Krueger a kol. (2010) očekávají, že v průběhu dalších let bude objeveno přibližně 50 nových typů HPV.

(Krueger a kol. 2010). Jednotlivé typy HPV jsou odlišné svou závažností a často jsou infekční pouze pro konkrétní živočišný druh či se jejich infekce projeví v jedné – konkrétní – části lidského těla (IARC 2005).

Zatímco některé typy HPV jsou považovány za významné rizikové faktory vzniku zhoubných novotvarů, tak jiné typy HPV mohou způsobit vznik zhoubného nádorového onemocnění jen ve výjimečných případech, či zcela vůbec. Typy HPV tak lze diferencovat podle závažnosti dopadu na lidské zdraví na typy „s nízkým či vysokým rizikem“, které mohou být faktorem vzniku celé řady kožních či slizničních útvarů – od malých bradavic po zhoubné novotvary, které se u člověka vyskytují nejčastěji v jeho genitální oblasti (Ault 2006, IARC 2005, Koutsky 1997, Krueger a kol. 2010).

Nejzávažnějšími typy HPV, jejichž přítomnost v lidském těle lze považovat za rizikový faktor vzniku zhoubného novotvaru, jsou podle IARC (2005) HPV s číslem 16, 18, 26, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 82 a 85, které mohou způsobit maligní slizniční léze, přičemž největší asociace mezi HPV a vznikem zhoubného novotvaru byla v odborné literatuře popsána u HPV 16 a HPV 18 (Ault 2006, de Martel a kol. 2012, Faber a kol. 2017, Gillison 2012, IARC 1995, IARC 2005, IARC 2012, Malagon a kol. 2019, Micali a kol. 2006, Sehnal a kol. 2018, Syrjänen 2005, Krueger a kol. 2010, Krüger a kol. 2014, Weaver 2006). Ze všech zhoubných novotvarů způsobených HPV připadá přibližně 55 % právě na HPV 16 a přibližně 19 % na HPV 18 (Krueger a kol. 2010). Naopak HPV 6 a HPV 11 jsou považovány za typy HPV s nejvyšším rizikem pro rozvoj genitálních bradavic (Ault 2006, Faber a kol. 2017, Krueger a kol. 2010, Krüger a kol. 2014, Weaver 2006), které jsou považovány za benigní (nezhoubné) novotvary (Krueger a kol. 2010).

HPV však není asociován pouze se vznikem genitálních zhoubných novotvarů (IARC 2005), ale může být rovněž determinantem vzniku zhoubných novotvarů anální či orální⁵ oblasti (Ault 2006, D'Souza 2009, de Vuyst a kol. 2009, Filho a Bray 2020, Gillison a kol. 2012, IARC 1995, IARC 2005, IARC 2012, Krüger a kol. 2014, Sehnal a kol. 2018, Syrjänen 2005, Templeton a kol. 2018) a lze jej navíc také v okrajové míře považovat za rizikový faktor pro rozvoj karcinomů kůže a jiných oblastí lidského těla (IARC 2005). Význam vlivu HPV na vznik zhoubných novotvarů v orální, anální či v jiné oblasti je však výrazně nižší než v oblasti genitální (Ault 2006, IARC 2005,

⁵ Za nejrizikovější faktor vzniku orálních zhoubných novotvarů (zhoubných novotvarů hlavy a krku) je obecně považováno kouření cigaret, dýmek, šňupání tabáku a nadužívání alkoholu (Filho a Bray 2020, Krüger a kol. 2014, Syrjänen 2005).

IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Krüger a kol. 2014, Sehnal a kol. 2018), přičemž se předpokládá, že v orální oblasti je HPV absolutně největším rizikovým faktorem pro vznik zhoubného novotvaru mandle (Syrjänen 2005).

Zejména HPV 16 a HPV 18 jsou velmi významným rizikovým faktorem pro vznik zhoubného novotvaru děložního hrdla, vulvy, pochvy⁶, penisu, řiti⁷ a řitního kanálu, kořene jazyka, mandle, dutiny ústní, hltanu (de Martel a kol. 2012, de Martel a kol. 2020, IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Plummer a kol. 2016) a v menší míře jsou rovněž rizikovým faktorem pro vznik zhoubného novotvaru hrtanu a kůže (IARC 1995, IARC 2005, Parkin 2011) či prostaty, vaječníků nebo močového měchýře (IARC 2005). Tyto dva typy HPV jsou považovány za velmi významná karcinogenní infekční agens (Bosch a kol. 2008, IARC 2012, Krueger a kol. 2010).

Nejčastějším zhoubným novotvarem, který HPV způsobuje, je zhoubný novotvar děložního hrdla. Toto tvrzení lze podložit syntézou dvou faktů:

1. podíl infekce HPV na vzniku zhoubného novotvaru děložního hrdla je (téměř) 100% – všechny zhoubné novotvary děložního hrdla (resp. jejich naprostou většinu)⁸ je tedy možné považovat za HPV vysoce podmíněné útvary (Antonsson a kol. 2015, Bosch a kol. 2008, Burd, 2003, de Martel a kol. 2012, de Martel a kol. 2020, IARC 1995, IARC 2005, IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Malagon a kol. 2019, Parkin 2011, Plummer a kol. 2016, Shield a kol. 2018, van Lier a kol. 2008), přičemž nejrizikovější typy⁹ HPV pro vznik zhoubného novotvaru děložního hrdla jsou HPV s číslem 16, 18, 45, 31 a 33 (Krueger a kol. 2010, Malagon a kol. 2019)¹⁰.

2. incidence tohoto zhoubného novotvaru v populaci je ze všech zhoubných novotvarů, jejichž vznik je dáván do souvislosti s HPV, nejvyšší (Bray a kol. 2018).

Ačkoliv HPV může způsobit zhoubné novotvary v genitální, orální i anální oblasti, tak jeho schopnost způsobit najednou zhoubný novotvar ve více partiích lidského těla je velice omezená, či dokonce nemožná (IARC 2005), a případy, u kterých k této kombinaci

⁶ Zhoubný novotvar pochvy je velmi vzácný a nejméně častý gynekologický zhoubný novotvar (Bertoli a kol. 2020, Yagi a kol. 2017). Vzácnost tohoto onemocnění spočívá zejména v jeho sekundárnosti, kdy je ve velmi mnoha případech výsledkem metastáz zhoubného novotvaru děložního hrdla nebo vulvy (Bertoli a kol. 2020).

⁷ Zhoubné novotvary řiti a řitního kanálu lze považovat za útvary, jejichž vznik úzce souvisí s infekcí HPV. Naproti tomu zhoubné novotvary konečníku či tlustého střeva nelze považovat za HPV podmíněné útvary. Jedná se totiž o biologicky zcela odlišné zhoubné novotvary, u nichž vliv karcinogenních infekčních agens na jejich vznik nebyl dosud plnohodnotně odhalen (IARC 2005).

⁸ Podle Burd (2003) je zhoubný novotvar děložního hrdla způsoben infekcí HPV v 99,7 % případů.

⁹ Vznik zhoubného novotvaru děložního hrdla je asociován s celkem 13 typy HPV – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 (IARC 2005, Parkin 2011).

¹⁰ Seřazeno sestupně dle významu na vznik zhoubného novotvaru děložního hrdla (Krueger a kol. 2010).

došlo, považuje Sehnal a kol. (2018) za „raritní“. Člověk však může být infikován více typy HPV najednou. Infekce jedním typem HPV nezpůsobuje totiž imunitu vůči jiným typům HPV (Krueger a kol. 2010, Weaver 2006).

Zhoubné novotvary genitální, anální i orální oblasti jsou nejčastěji dlaždicobuněčné karcinomy (Alkatout a kol. 2015, Burd 2003, Faber a kol. 2017, IARC 1995, IARC 2005, Kardani a kol. 2018, Kidd a kol. 2017, Krueger a kol. 2010, Malagon a kol. 2019, Micali a kol. 2006, Solsona a kol. 2004, Templeton a kol. 2020). Druhým nejčastějším typem zhoubných novotvarů, které HPV způsobuje, jsou adenokarcinomy. Lymfomy, sarkomy nebo blastomy vznikají v souvislosti s HPV pouze ve velmi výjimečných případech (Kardani a kol. 2018).

Riziko přenosu HPV se zvyšuje s vyšším počtem sexuálních partnerů (Gillison a kol. 2012, IARC 2012, Krueger a kol. 2010) a samotné šíření HPV je vázáno především na sexuální praktiky a sexuální chování populace (Ault 2006, Gillison a kol. 2012, IARC 1995, IARC 2005, IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Krüger a kol. 2014, Koutsky 1997, Sehnal a kol. 2014, Sehnal a kol. 2018, Weaver 2006). Koutsky (1997) označuje HPV infekci za ryze sexuálně přenosné infekční agens a stejně jako IARC (2012) a Weaver (2006) popisuje, že k přenosu HPV dochází pomocí přímého kontaktu sliznic.

Prevalence HPV v populaci je celosvětově velmi vysoká. Předpokládá se, že přibližně až 80 % světové populace přijde v průběhu svého sexuálního života do kontaktu s aspoň jedním typem HPV (Ault 2006, Krueger a kol. 2010, Sehnal a kol. 2018, Weaver 2006). Kvůli velmi vysoké prevalenci HPV v lidské populaci tak lze toto infekční agens označit za nejvíce rozšířené „sexuální onemocnění“ (Weaver 2006). Pomocí výsledků cytologického stěru z děložního hrdla žen s normálním (negativním) výsledkem (tabulka 2) je odhadováno, že celosvětově je bezpříznaková HPV infekce děložního hrdla rozvinuta přibližně u 10,4 % žen, z toho u 2,6 % se jedná o infekci vykazující přítomnost karcinogenního HPV 16, který je zároveň ve všech světových regionech nejvíce rozšířeným HPV typem (Bosch a kol. 2008, de Sanjosé a kol. 2007, IARC 2012).

K nákaze HPV dochází nejčastěji mezi 15. a 24. rokem života – krátce po první sexuální zkušenosti (Ault 2006, Bosch a kol. 2008, de Sanjosé a kol. 2007, Gillison a kol. 2012, IARC 2012, Koutsky 1997, Krueger a kol. 2010, Krüger a kol. 2014, Winer a kol. 2003). Ve vyspělých zemích je do 24 měsíců od prvního sexu přibližně 15% pravděpodobnost, že byl člověk nakažen vysoce rizikovým typem HPV 16 či 18 (Ault 2006). V mladším věku dochází často k rozvoji koinfekcí více typy HPV.

Prevalence HPV u žen klesá ve středním věku, přičemž nejnižší je u žen po menopauze (Bosch a kol. 2008, de Sanjosé a kol. 2007). Ve většině případů je infekce HPV asymptomatická a následně zničená imunitním systémem (Chrysostomou a kol. 2018).

Tabulka 2: Prevalence HPV v populaci žen s normálním výsledkem cytologického stěru z děložního hrdla

	Prevalence všech HPV typů (v %)	Nejčastější HPV typ	Prevalence nejčastějšího HPV typu (v %)
Svět	10,4	16	2,6
Evropa	8,1		2,3
Severní Amerika	11,4		3,5
Latinská Amerika	20,4		3,1
Asie	8,0		2,6
Afrika	22,1		2,7

Zdroj dat: Bosch a kol. (2008).

2.2 *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (HP) je gramnegativní bakterie¹¹ rodu *Helicobacter* kolonizující žaludeční sliznici více než poloviny světové populace (Abadi a Kusters 2014, Marcus a kol. 2016, Krueger a kol. 2010, Sukri a kol. 2020). Její velikost se pohybuje v řádu mikrometrů – většinou nabývá rozměrů cca 2,5–4 μm na délku a 0,5–1,0 μm na šířku (IARC 2012). V kontextu světové literatury se jedná o jediné významné nevirové karcinogenní infekční agens, které se ve vyspělých zemích vyskytuje. Je považováno za rizikový faktor vzniku zhoubných novotvarů žaludku – zejména adenokarcinomů nebo Ne-Hodgkinových lymfomů (de Martel a kol. 2012, de Martel a kol. 2020, IARC 2005, Plummer a kol. 2016, Sitarz a kol. 2018).

Prevalence této bakterie v lidské populaci je silně diferencovaná a výše její hodnoty souvisí zejména s ekonomickou vyspělostí daného regionu. Ve velmi vyspělých zemích světa není HP obecně příliš rozšířena a je zde považována za spíše méně významné infekční agens. Naopak v zemích rozvojových či méně vyspělých je touto karcinogenní¹²

¹¹ Gramnegativní bakterie „mají buněčnou stěnu tvořenou převážně liposacharidy a svrchu překrytou druhou membránou. Následkem toho mají při Gramově barvení růžovou barvu“ (Göpfertová a Šmerhovský 2015, s. 28).

¹² *Helicobacter pylori* označili za jasně karcinogenní infekční agens IARC (2005) IARC (2014), IARC (2020), Kim a kol. (2015) a Parsonnet (1995).

bakterií zasažena nadpoloviční většina populace (Abadi a Kusters 2014, IARC 2012, IARC 2014, Krueger a kol. 2010, Li a kol. 2020, Sitarz a kol. 2018, Sukri a kol. 2020).

Zatímco ve velmi vyspělých zemích je prevalence tohoto infekčního agens v populaci odhadována na cca 20–50 %¹³, tak v rozvojových nebo méně vyspělých zemích lze HP detekovat u více než 80 % jejich obyvatel (IARC 2012). Tento výrazný prevalenční rozdíl je možné pozorovat již u dětí do věku 15 let, u nichž prevalence bakterie HP dosahuje ve vyspělých zemích průměrně hodnoty 5–15 % a přibližně 70 % v rozvojových zemích (Krueger a kol. 2010). Nicméně na tyto regiony nelze nahlížet jako na homogenní celky, v kterých by hodnota prevalence HP byla stejná napříč všemi socioekonomickými skupinami obyvatel. Existuje v nich samotných v tomto pohledu totiž určitá heterogenita a ve vyspělých zemích je tak například prevalence HP vyšší u obyvatel s nižším sociálním statutem (Abadi a Kusters 2014).

Riziko kolonizace žaludku bakterií HP roste s věkem¹⁴, takže prevalence HP je ve vyšším věku více pravděpodobná než ve věku mladším (Krueger a kol. 2010). Vyšší prevalenci HP lze ve vyspělých zemích rovněž zaznamenat i u osob s vyšším sociálním statutem, kteří cestují do zemí s obecně vysokou prevalencí HP v populaci, nebo u imigrantů z rozvojových zemí, kteří přijeli za prací (Sierra a kol. 2014). Celkově lze za významné faktory vyšší prevalence HP v populaci souhrnně označit zejména věk, pohlaví, socioekonomické indikátory (např. vzdělání matky dítěte, příjem rodiny nebo kvalitu pitné vody) a také možnost užívat antibiotika¹⁵ (IARC 2012, Sierra a kol. 2014, Sitarz a kol. 2018, Sukri a kol. 2020).

Ačkoliv bakterie HP kolonizuje trávicí soustavu více než poloviny obyvatel naší planety, tak způsoby jejího přenosu nebyly zatím jasně definovány (Krueger a kol. 2010, Sierra a kol. 2014, Sukri a kol. 2020). Obecně se předpokládá, že HP se přenáší z člověka na člověka¹⁶ fekálně-orální či čistě pouze orální cestou (IARC 2012). K fekálně-orálnímu způsobu přenosu dochází zejména, dojde-li k znečištění pitné vody HP, přičemž absence kanalizace je při šíření bakterie HP rovněž významným faktorem (IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Sierra a kol. 2014, Sukri a kol. 2020). K přenosu HP fekálně-orálním

¹³ Bureš a kol. (2004) odhadují prevalenci HP v české populaci okolo 42 %.

¹⁴ S postupně rostoucím věkem roste riziko nákazy bakterií HP celosvětově v průměru o 1 % za 1 rok života (Krueger a kol. 2010).

¹⁵ Používání antibiotik je považováno za obecně standardní a poměrně efektivní léčebnou metodu zabráňující dalšímu rozvoji infekce v oblasti žaludku způsobené HP (Bureš a kol. 2011, IARC 2014, Janíková 2017, Kim a kol. 2015, Krueger a kol. 2010, Marcus a kol. 2016, Sitarz a kol. 2018, Sukri a kol. 2020).

¹⁶ HP se vyskytuje pouze v trávicí soustavě člověka. Člověk je tedy jediným rezervoárem této bakterie (IARC 2012).

způsobem dochází především v rozvojových zemích také v případě, kdy matky nedodrží důkladné mytí rukou a přenesou tak infekční agens na své dítě (IARC 2012, Krueger a kol. 2010). Čistě orální cestou je možné HP přenášet zejména prostřednictvím slin, přičemž HP byla detekována rovněž v zubním plaku infikovaných jedinců (IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Sierra a kol. 2014, Sukri a kol. 2020).

2.3 Viry hepatitid

Mezi infekční agens, která mohou způsobit vznik zhoubných novotvarů, patří i někteří původci virových hepatitid. Vliv na vznik zhoubných novotvarů byl v odborné literatuře prokázán u dvou¹⁷ z nich – viru hepatitidy typu B (HBV) a viru hepatitidy typu C (HCV) (de Martel a kol. 2012, de Martel a kol. 2020, Cougot a kol. 2005, Fung a kol. 2009, IARC 1994, IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Plummer a kol. 2016, Sun a kol. 2019, Torresi a kol. 2019). Tyto dva viry je z tohoto důvodu možné považovat za karcinogenní infekční agens, jejichž přítomnost v lidském těle zvyšuje riziko vzniku zhoubného novotvaru jater (Blackard a kol. 2008, Cougot a kol. 2005, Fung a kol. 2009). HCV je pak rovněž považován za rizikový faktor vzniku Ne-Hodgkinova lymfomu (IARC 2012, Krueger a kol. 2010). Největším rizikem vzniku zhoubných novotvarů, které jsou dávány do souvislosti s HBV či HCV, je pak souběžná koinfekce těmito virovými hepatitidami (Fung a kol. 2020).

Viry hepatitid získaly své pojmenování díky jejich zcela výjimečnému pojítku – hepatotropní schopnosti, pomocí které se dokážou replikovat v hepatocytech a způsobovat tím tak akutní či chronickou hepatitidu – zánět jater (Krueger a kol. 2010), přičemž vznik zhoubného novotvaru jater¹⁸ souvisí s rozvojem chronické infekce (Brecht 1996, IARC 2012, Gahrton a kol. 2019, Krueger a kol. 2010, Sun a kol. 2019, Torresi a kol. 2019). Z hlediska virové klasifikace nebo druhu genomu (viz tabulka 3) jsou HBV a HCV pokládány za viry velmi odlišné (IARC 2012, Krueger a kol. 2010).

Z globálního pohledu je prevalence chronické HBV¹⁹ infekce v populaci všeobecně vyšší v zemích méně vyspělých (Fung a kol. 2009, IARC 2012, Krueger a kol. 2010). Přibližně 45 % světové populace žije v oblastech, kde je chronická infekce HBV

¹⁷ Mezi infekční agens, která mají vliv na vznik zhoubných novotvarů, lze rovněž řadit virus hepatitidy typu D (HDV), který je však považován za „satelitní agens“ viru hepatitidy typu B, které bez jeho přítomnosti v lidském těle není schopné zhoubný novotvar způsobit (IARC 1994).

¹⁸ Zhoubný novotvar jater je ve většině případů hepatocelárním karcinomem (Krueger a kol. 2010).

¹⁹ Odhaduje se, že v roce 2015 žilo po celém světě s chronickou infekcí HBV přibližně 257 milionů obyvatel planety (WHO 2017).

endemická²⁰. Jedná se především o oblast východní Asie (Čína, Taiwan, Mongolsko, Jižní Korea), Amazonie nebo subsaharské Afriky (IARC 2012). V extrémně zasažených regionech může být chronickou infekcí HBV zasaženo přibližně 10–20 % celkové populace (Torresi a kol. 2019). Hlavní příčinou takto vysokého rozšíření HBV v populaci je zejména absence či nedostatečné proočkování populace vůči tomuto infekčnímu agens, což dokládá i fakt, podle kterého se po zahájení vakcinačních programů, určených pro děti v kojeneckém věku²¹, v některých vysoce zasažených regionech podařilo snížit přenos HBV o cca 70–85 % (Sun a kol. 2019). Nejnížší prevalence chronické HBV infekce v populaci je naopak v Severní Americe, západní a severní Evropě, v Austrálii²² a také na Novém Zélandu (IARC 2012).

Tabulka 3: Porovnání základní charakteristiky HBV a HCV

	HBV	HCV
Druh genomu	DNA	RNA
Virová klasifikace	Hepadnaviry (Hepadnaviridae)	Flaviviry (Flaviviridae)
Průměrná velikost virionu	42–47 nm	40–70 nm

Zdroj informací: IARC (2012), Krueger a kol. (2010).

HCV je oproti HBV podstatně méně rozšířený infekční agens²³. Předpokládá se, že celosvětově je HCV infikován přibližně 2,2 % světové populace (IARC 2012). Diferenciace světa na vyspělé a rozvojové země není v případě rozšíření HCV zásadním faktorem. Nejvíce HCV zasaženou zemí světa je Egypt (Elgharably a kol. 2017). Odhaduje se, že přibližně 15–20 % obyvatel této země je HCV pozitivních (IARC 2012, Krueger a kol. 2010). Podle reprezentativní studie bylo v roce 2008 HCV infikován 14,7 % populace Egypta²⁴ (Elgharably a kol. 2017). Virové hepatitidy jsou rozšířené i v populaci Mongolska, kde se předpokládá HBV/HCV pozitivita u 19,4 % obyvatel (Bekbold a kol. 2017). Chronická infekce HCV je rozšířenější rovněž v jižní Itálii, kde

²⁰ Endemickou oblastí se rozumí oblast, v níž je prevalence chronické HBV infekce v populaci vyšší než 8 % (IARC 2012).

²¹ V rozvojových zemích je riziko nákazy HBV nejvyšší v prvních 5 letech života (Krueger a kol. 2010).

²² V Austrálii žije podle odhadů Torresi a kol. (2019) přibližně 239 tisíc lidí s chronickou infekcí HBV, přičemž dále odhadují, že v zemi žije dalších 90 tisíc obyvatel, u nichž nebyla infekce HBV zatím zjištěna.

²³ Odhaduje se, že v roce 2015 žilo po celém světě s chronickou infekcí HCV přibližně 71 milionů obyvatel planety (WHO 2017).

²⁴ K rozšíření HCV v populaci Egypta došlo v 50. až 70. letech 20. století v důsledku „antischistosomní“ kampaně, jejímž cílem bylo vyhubit parazity žijící v deltě Nilu – Schistosomu mansoni a Schistosomu haematobium. Nedostatečně sterilní injekční stříkačky používané při léčbě se však používaly často k léčbě více než jednoho pacienta, přičemž proceduru musel každý podstoupit 6 až 9krát. (Elgharably 2017).

je prevalence tohoto onemocnění v populaci odhadována přibližně na 7 % (IARC 2012). V Česku se prevalence HCV v populaci pohybuje kolem 0,6 %, přičemž ročně se v zemi HCV nakazí přibližně 750–950 lidí (Dyrhonová a kol. 2019). Podobná prevalence HCV v populaci je rovněž ve Švédsku – 0,4 % (Gahrton a kol. 2019) nebo ve Spojeném království – 0,1 % (IARC 2012).

Nejčastěji se HBV i HCV přenáší prostřednictvím krve a krevních derivátů. Oba viry se v nižších koncentracích vyskytují i v jiných tělních tekutinách – ve spermatu, slinách, poševním sekretu, moči, mateřském mléku a podobně (Krueger a kol. 2012). Ve vyspělých zemích se tato infekční agens nejčastěji přenáší v komunitách injekčních uživatelů drog (Gahrton a kol. 2019, Rezende a kol. 2020, Věchetová a kol. 2019). Vyšší riziko nákazy mají rovněž lidé často střídající sexuální partnery, homosexuální muži nebo lidé navštěvující tetovací salony (Blackard a kol. 2008, IARC 2012, Krueger a kol. 2012, Rezende a kol. 2020, WHO 2017). Prevalence HCV je rovněž vyšší v komunitách osob bez domova (Aisyah a kol. 2018, Beijer a kol. 2012, Nyamathi a kol. 2002) a mezi vězni (Aisyah a kol. 2018, Fraňková a kol. 2019, Gahrton a kol. 2019).

V rozvojových zemích je vysoké riziko přenosu virových hepatitid (zejména HBV) rovněž při porodu dítěte, při kterém dochází ke kontaktu dítěte s krví matky. V zemích s nedostatečně rozvinutým zdravotnictvím je HBV i HCV rizikem také pro pracovníky ve zdravotnictví nebo pro příjemce krevních transfuzí (IARC 2012, Krueger a kol. 2012, Tufon a kol. 2019, WHO 2017).

2.4 Herpetické viry

Herpetické viry (herpesviry) jsou zástupci početně rozsáhlé virové čeledi Herpesviridae. Jedná se o obalené viry s DNA genomem o průměrné velikosti přibližně 120–200 nanometrů, které jsou v populaci člověka i zvířat velmi rozšířené. Ačkoliv se předpokládá, že existuje více než 120 herpetických virů, tak pouze osm z nich je schopno infikovat člověka (Boštíková a kol. 2013, IARC 1997, IARC 2012, Krueger a kol. 2010).

Jsou to tzv. „lidské herpetické viry“ – člověk je jejich jediným rezervoárem a zároveň také jediným hostitelem (Boštíková a kol. 2013). U dvou z nich byl v minulosti potvrzen jejich významný vliv na vznik zhoubných novotvarů. Za karcinogenní lze tak považovat virus Epstein-Baarové (EBV) a herpesvirus Kaposiho sarkomu (KSHV) (IARC 1997, IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Mesri a kol. 2010, Moore a Chang 2010).

Podle svého taxonomického zařazení je EBV²⁵ v odborné literatuře pojmenován rovněž jako lidský herpesvirus typu 4 (HHV-4). KSHV²⁶ lze pak taxonomicky nazývat také jako lidský herpesvirus typu 8 – zkráceně HHV-8 (de Sanjose a kol. 2009, IARC 1997, IARC 2012, Krueger a kol. 2010).

EBV je mnohými autory dáván do souvislosti zejména se vznikem Burkittova lymfomu (zhoubný novotvar spadající mezi Ne-Hodgkinovy lymfomy), Hodgkinova lymfomu a také zhoubného novotvaru nosohltanu (Crawford a kol. 2014, de Martel a kol. 2012, de Martel a kol. 2020, IARC 1997, IARC 2005, IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Plummer a kol. 2016, Riddell a kol. 2017, Smatti a kol. 2018). Schopnost způsobit zhoubný novotvar není tím hlavním patologickým projevem tohoto infekčního agens – EBV je původcem infekční mononukleózy²⁷ (Balfour a kol. 2015, Boštíková a kol. 2013, IARC 2012, Kleinerová 2008, Krueger a kol. 2010, Smatti a kol. 2018). KSHV lze pak označit za infekční agens zodpovědné za vznik již výše zmíněného Kaposiho sarkomu i Castelmanovy nemoci (IARC 1997, IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Mesri a kol. 2010, Moore a Chang 2010, Wen a Damania 2010).

EBV je celosvětově velmi rozšířeným infekčním agens, se kterým přijde během svého života do kontaktu více než 90 % obyvatel planety (Balfour a kol. 2015, IARC 1997, IARC 2012, Smatti a kol. 2018). Z tohoto důvodu je EBV považováno za ubikvitární²⁸ infekční agens (Kleinerová 2008, Krueger a kol. 2010). Prevalence EBV v evropské populaci se pohybuje rovněž kolem 90 % (Boštíková a kol. 2013). V celkové prevalenci EBV v populaci dospělých osob není napříč světovými regiony žádný podstatný rozdíl. Krueger a kol. (2010) a IARC (2012) však upozorňují na rozdílnou prevalenci EBV u dětí do věku deseti let. Zatímco v rozvojových zemích se během prvního roku života nakazí naprostá většina populace, tak v zemích vyspělých se před dosažením desátých narozenin dostane do kontaktu s EBV odhadem pouze 50 % jejich obyvatel. Tento prevalenční rozdíl vyplývá podle nich zejména z rozdílného socioekonomického statusu rodin ve vyspělých a rozvojových zemích. Vysoká prevalence EBV v lidské populaci úzce souvisí

²⁵ EBV získal své jméno po svých objevitelích – M. A. Epsteinovi a jeho výzkumné asistenci Yvonne Baarové, kteří pomocí elektronového mikroskopu našli EBV v Burkittově lymfomu již v první polovině 60. let 20. století. Díky tomu je EBV označován za infekční agens, u kterého byla jeho karcinogenní vlastnost odhalena jako u vůbec prvního (Crawford a kol. 2014).

²⁶ Pojmenování KSHV je odvozeno od Kaposiho sarkomu – kožního zhoubného novotvaru, jehož původcem je právě KSHV (Mesri a kol. 2010).

²⁷ „Infekční mononukleóza je běžně rozšířené onemocnění způsobené virem Epstein-Baarové. Postihuje především děti a mladistvé. Většinou se manifestuje typickou triádou: bolestmi v krku, teplotou a lymfadenopatií. Ve většině případů bývá i lehké poškození jater. Prognóza onemocnění je dobrá, ale u části pacientů se mohou objevit komplikace“ (Kleinerová, 2008, s. 372).

²⁸ Ubikvitární = všudypřítomný nebo běžně se vyskytující.

s jeho velmi snadným způsobem přenosu – EBV se totiž primárně přenáší prostřednictvím slin. V minulosti však byly rovněž zaznamenány přenosy krevními transfuzemi (IARC 2012, Smatti a kol. 2018). Ačkoliv je EBV celosvětově rozšířený infekční agens, tak u většiny populace je infekce EBV asymptomatická a bez komplikací (Crawford a kol. 2014, IARC 1997, IARC 2012, Krueger a kol. 2010).

KSHV je v populaci rozšířený podstatně méně než EBV. Jeho nejvyšší prevalence se předpokládá v Africe, kde je dle odhadů KSHV pozitivní přibližně polovina populace. Ve většině zemí světa je však prevalence tohoto infekčního agens v populaci nízká, přičemž se pohybuje okolo 5–10 %. Vyšší prevalence KSHV je zaznamenána ve středomořském regionu, přičemž se téměř vůbec nevyskytuje v zemích severní Evropy (de Sanjose a kol. 2009, IARC 2012, Krueger a kol. 2010). Přenos KSHV probíhá nejčastěji, stejně jako u EBV, prostřednictvím slin (IARC 2012, Krueger a kol. 2010). Sexuální chování populace se však také jeví jako významný faktor přenosu KSHV (de Sanjose a kol. 2009). KSHV je infekční agens, které samo o sobě způsobuje vznik zhoubných novotvarů u zdravých jedinců jen velmi vzácně nebo prakticky vůbec. Ke vzniku Kaposiho sarkomu však může dojít u imunosupresivních pacientů, kteří prodělali například transplantaci orgánů. Vysoké riziko vzniku Kaposiho sarkomu mají také lidé HIV²⁹ pozitivní, jejichž imunitní systém (napadený tímto virem) nedokáže dostatečně zabránit rozvoji infekce způsobenou právě KSHV (de Sanjose a kol. 2009, IARC 1997, IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Mesri a kol. 2010, Wen a Damania 2010).

2.5 Ostatní karcinogenní infekční agens

Tato podkapitola se zabývá třemi infekčními agens, jejichž vliv na vznik zhoubných novotvarů není ve vyspělých zemích světa ani z celkového globálního pohledu příliš významný, popřípadě je nepřímý nebo nedostatečně poznáný. Podstatný je také fakt, že incidence zhoubných novotvarů s nimi souvisejících je v populaci relativně nízká. Z tohoto důvodu jsou tato karcinogenní infekční agens při odhadu vlivu infekcí na vznik zhoubných novotvarů mnohými autory zanedbávána, popřípadě v době jejich odhadování nebyla za karcinogenní považována nebo nebyla známá vůbec.

Lidský T-buněčný lyfotropní virus typu 1 (HTLV-1) je prvním objeveným retrovirem vůbec (IARC 2012, Krueger a kol. 2010). Klasifikačně ho lze tedy zařadit do

²⁹ Více informací o vztahu mezi HIV a vznikem Kaposiho sarkomu je uvedeno v kapitole 2.5.

virové čeledi Retroviridae. Jedná se o vir infikující primárně člověka a výjimečně i některé zvířecí druhy – králíky, krysy nebo myši (IARC 2012). V odborné literatuře je spojován se vznikem leukemie/lymfomu z dospělých T-buněk (de Martel a kol. 2012, de Martel a kol. 2020, Edlich a kol. 2000, IARC 1996, IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Plummer a kol. 2016). Jeho prevalence v populaci je poměrně nízká. Předpokládá se, že po celém světě je tímto virem infikováno přibližně 15–20 milionů lidí (IARC 2012, Krueger a kol. 2010), přičemž jeho prevalence je v lidské populaci koncentrována pouze do několika malých geografických regionů. Vyšší prevalenci HTLV–1 je možné zaznamenat mezi obyvateli jihozápadního Japonska, střední Afriky, severní oblasti Jižní Ameriky, jihovýchodních států USA a Karibiku – v těchto světových regionech je HTLV–1 endemický (IARC 2012, Edlich a kol. 2000, Krueger a kol. 2010). K nákaze tímto virem dochází ve většině případů v dětství – zejména při kojení (Edlich a kol. 2000). HTLV–1 se přenáší rovněž sexuálním stykem nebo prostřednictvím krevních transfuzí (IARC 1996, IARC 2012, Edlich a kol. 2000, Krueger a kol. 2010).

Virus lidské imunodeficiency (HIV) lze klasifikačně zařadit, podobně jako HTLV–1, mezi retroviry. Jedná se o karcinogenní infekční agens, jehož vliv na vznik zhoubných novotvarů je nepřímý. Nejčastěji je dáván do souvislosti se vznikem Kaposiho sarkomu, který byl až do rozšíření HIV považován za poměrně velmi vzácný zhoubný novotvar (Cesarman a kol. 2019, IARC 2012, Krueger a kol. 2010). Goncalves a kol. (2017) považují HIV za tzv. „kofaktor“ při rozvoji Kaposiho sarkomu. Předpokládá se, že samotný HIV pravděpodobně nedokáže bez přítomnosti jiného karcinogenního infekčního agens zapříčinit vznik zhoubného novotvaru. HIV pozitivní jedinci však mají riziko vzniku zhoubného novotvaru vyšší kvůli imunosupresi, což je důsledek působení právě HIV. U osob se sníženou imunitou pak často dochází ke zvýšené replikaci jiných karcinogenních virů (Bouvard a kol. 2009, Goncalves 2017, IARC 2012). Kromě vzniku Kaposiho sarkomu je HIV dáván do souvislosti rovněž se vznikem Ne-Hodgkinova lymfomu, Hodgkinova lymfomu nebo zhoubného novotvaru děložního hrdla, řiti, vulvy, penisu, kůže i jater (Bouvard a kol. 2009, IARC 2012).

Prevalence HIV v populaci se v jednotlivých světových regionech značně liší. Nejvyšších hodnot nabývá v zemích střední a jižní Afriky, kde je virem HIV nakaženo pravděpodobně i více než 30 % obyvatel. V nejvyspělejších zemích světa je prevalence HIV v populaci nižší – pohybuje se kolem 0,5 % (IARC 2012). Česko patří z hlediska celkové prevalence HIV v populaci mezi státy s nejnižšími hodnotami tohoto ukazatele. Jeho dlouhodobý vývojový trend je však negativní – celková prevalence HIV v Česku

v posledních letech narůstá a tempo jejího růstu patří mezi nejrychlejší v Evropě (Malý a kol. 2016). HIV se nejčastěji přenáší sexuálním kontaktem, prostřednictvím přímého krevního kontaktu (zejména při aplikaci drog injekčními stříkačkami) nebo při porodu – z matky na dítě (IARC 2012).

Polyomavirus Merkelových buněk³⁰ (MCV) je nově objevené infekční agens, jehož vliv na vznik zhoubných novotvarů je v posledních patnácti letech předmětem detailnějšího vědeckého zkoumání (Bhatia a kol. 2011, Moore a Chang 2010, IARC 2014b, Spurgeon a Lambert 2013). Jedná se o vůbec první³¹ polyomavirus, který je v odborné literatuře spojován se vznikem zhoubného novotvaru člověka – karcinomu Merkelových buněk (Bhatia a kol. 2011, Coursaget a kol. 2013, Feng a kol. 2008, Moore a Chang 2010, Spurgeon a Lambert 2013) nebo chronické lymfatické leukémie (Trizuljak a kol. 2015). Plnohodnotné rozklíčování vlivu MCV na vznik zhoubných novotvarů limitují zejména významná omezení vyplývající z nedostatku dosavadních relevantních informací o jeho karcinogenní vlastnosti (IARC 2014b). Z tohoto důvodu není MCV v současnosti považováno za karcinogenní agens – jedná se o pravděpodobně karcinogenní infekční agens, které je možné v populaci vyspělých zemí zaznamenat³² (IARC 2020).

Předpokládá se, že MCV je v lidské populaci poměrně velmi rozšířen (Coursaget a kol. 2013, Spurgeon a Lambert 2013). Podle odhadů se s MCV může během svého života setkat až 80 % světové populace, přičemž nejčastěji s ním člověk přijde do kontaktu již v dětství – v prvních deseti letech života (Coursaget a kol. 2013, Spurgeon a Lambert 2013). K rozvoji karcinomu Merkelových buněk však dochází ve velmi raritních počtech případů, ale zejména v posledních letech se jeho incidence v lidské populaci zvyšuje (Feng a kol. 2008). Celkem 11 % případů chronické lymfatické leukémie ve studii Trizuljaka a kol. (2015) bylo pozitivních na MCV. Nejčastěji je diagnostikován především u starších imunosupresivních pacientů nebo u osob majících jiný zhoubný novotvar – např. zhoubný novotvar kůže (Bhatia a kol. 2011, Coursaget a kol. 2013, Feng a kol. 2008, Spurgeon a Lambert 2013, Vantuchová 2008).

³⁰ Merkelovy buňky jsou buňky v lidské kůži, které mají úzký vztah k nervovým vláknům (Vantuchová 2008, s. 23).

³¹ Do objevu MCV byly polyomaviry považovány za infekční agens spojené se vznikem zhoubných novotvarů zvířat – například myši a opic (Feng a kol. 2008).

³² Z tohoto důvodu je MCV zařazen do obsahu kapitoly.

3. Metody a zdroje dat

Tato kapitola je metodickou částí diplomové práce. Do jejího obsahu jsou zahrnuty použité metody a zdroje dat, které vedou k zodpovězení stanovených výzkumných otázek a naplnění cílů práce. Ve stěžejní první a druhé podkapitole je objasněna metoda věkově standardizované míry incidence a populační atributivní frakce. Třetí podkapitola představuje veškeré použité zdroje statistických dat v analytické části práce.

3.1 Věkově standardizovaná míra incidence

Incidence (v absolutním pojetí) je počet všech nově vzniklých případů onemocnění v populaci vztažených k určitému časovému intervalu. Pro potřeby výpočtu věkově standardizované míry incidence je nutné nejdříve vypočítat věkově specifické míry incidence pro jednotlivé věkové skupiny. Výpočet věkově specifické míry incidence je možné definovat jako podíl počtu nově diagnostikovaných případů zhoubných nádorových onemocnění v dané věkové skupině vymezené populace v daném období a celkového počtu osob populace v dané věkové skupině (Široký 1999). Vyjádřit ji lze vzorcem (Rychtaříková a kol. 1986, s. 137)³³:

$$\text{věkově specifická míra incidence } ({}_t\text{mi}_x) = \frac{{}_tB_x}{{}_tP_x} * 1000$$

Poznámky:

Počátek nemoci (onemocnění) musí být přesně definován (Rychtaříková a kol. 1986).

${}_tB_x$ = počet nově diagnostikovaných případů onemocnění v dané věkové skupině v dané populaci.

${}_tP_x$ = střední stav obyvatelstva v dané věkové skupině za období tau (např. rok).

Pro eliminaci vlivu věkové struktury je vhodné využít metody standardizace (Rychtaříková a kol. 1986). Vhodným ukazatelem je v případě incidence věkově přímo standardizovaná míra incidence (${}^{pst}\text{hmi}$), která je definována jako vážený průměr hrubých

³³ Rychtaříková a kol. (1986) v knize věkově specifickou míru incidence nepopisují. Vzorec je převzatý z kapitoly o věkově specifické míře úmrtnosti – princip metody je pro incidenci a úmrtnost stejný.

věkově specifických incidencí, jejichž váhy jsou úměrné počtu osob v populačním standardu. Vyjadřuje se obvykle na 100 tisíc obyvatel (SVOD 2006). Zapsat ji lze vzorcem:

$${}^{\text{pst}}hmi = \sum {}_tmi_x * \frac{{}_tP_x^{\text{pst}}}{{}_tP^{\text{pst}}}$$

Poznámky:

${}_tmi_x$ = míra incidence podle věku v období t

${}_tP_x^{\text{pst}}$ = standardní populace podle věku x v období t

${}_tP^{\text{pst}}$ = součet standardní populace podle věku x v období t (u modelových standardů obvykle 100 tisíc)

Standardem je v analytické části práce zvolena fiktivní populace WHO z roku 1960 (Ahmad a kol. 2001), která je využita rovněž v práci de Martel a kol. (2020) nebo Bray a kol. (2018). Tento standard je však poměrně zastaralý a neodráží demografické stárnutí světové populace (Ahmad a kol. 2001, Bray a kol. 2002). Z tohoto důvodu je v analytické části práce rovněž využit aktualizovaný standard Eurostatu z roku 2013 (EUROSTAT 2013). Porovnání obou standardů je uvedeno v tabulce 4.

Tabulka 4: Porovnání populačních standardů, WHO (1960), EUROSTAT (2013)

Věková skupina	Standard WHO (1960)	Standard EUROSTAT (2013)	Věková skupina	Standard WHO (1960)	Standard EUROSTAT (2013)
0–4	12 000	5 000	45–49	6 000	7 000
5–9	10 000	5 500	50–54	5 000	7 000
10–14	9 000	5 500	55–59	4 000	6 500
15–19	9 000	5 500	60–64	4 000	6 000
20–24	8 000	6 000	65–69	3 000	5 500
25–29	8 000	6 000	70–74	2 000	5 000
30–34	6 000	6 500	75–79	1 000	4 000
35–39	6 000	7 000	80–84	500	2 500
40–44	6 000	7 000	85+	500	2 500
Celkem	100 000				

Zdroj dat: Ahmad a kol. (2001), EUROSTAT (2013).

3.2 Populační atributivní frakce

Populační atributivní frakci (PAF) je možné definovat jako podíl nových případů onemocnění nebo úmrtí, které jsou způsobeny expozicí/působením konkrétního rizikového faktoru v populaci. Pokud by tento rizikový faktor neexistoval, pak by tato onemocnění nebo úmrtí nevznikla, resp. nenastala. V kontextu vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů lze populační atributivní frakci považovat za metodu, která odhaduje, kolik zhoubných nádorových onemocnění vzniká právě působením karcinogenních infekčních agens (Shield a kol. 2016). Zhoubné novotvary způsobené HPV (pouze zhoubný novotvar děložního hrdla), HTLV-1 a HHV-8 jsou vždy přičítány působení karcinogenních infekčních agens. V těchto případech je PAF rovna 100 %. U zhoubných novotvarů, jejichž vznik je dáván do souvislosti s EBV, je PAF rovna prevalenci karcinogenního infekčního agens v zhoubných nádorových onemocněních. Vztah je možné definovat vzorcem (Plummer a kol. 2016):

$$PAF = PC$$

Poznámka:

PC = prevalence karcinogenního infekčního agens v počtech případů

Pro ostatní zhoubné novotvary způsobené HPV, HP, HBV nebo HCV je hodnota populační atributivní frakce odhadnuta na základě prevalence karcinogenního infekčního agens v počtech případů a relativního rizika vzniku zhoubného novotvaru. Vypočítat ji je možné dle vzorce (Plummer a kol. 2016):

$$PAF = PC * \frac{RR - 1}{RR}$$

Poznámky:

PC = prevalence karcinogenního infekčního agens v počtech případů

RR = relativní riziko vzniku zhoubného novotvaru působením karcinogenního infekčního agens

Odhadovaný počet zhoubného nádorového onemocnění způsobeného působením karcinogenních infekčních agens se pak vypočítá vynásobením populační atributivní frakce a celkového počtu vzniklých případů zhoubného nádorového onemocnění v daném roce.

3.3 Zdroje dat

Data využívaná v analytické části práce pocházejí z Národního onkologického registru (NOR) Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR 2021). Pro potřeby výpočtu populačních atributivních frakcí a věkově standardizovaných měř incidence jsou v této diplomové práci zpracovávána data incidence zhoubných nádorových onemocnění, jejichž vznik je v odborné literatuře dáván do souvislosti s působením karcinogenních infekčních agens. Konkrétně se jedná o:³⁴

- zhoubné novotvary kořene jazyka (C01),
- zhoubné novotvary dutiny ústní (C02–C06),
- zhoubné novotvary mandle (C09),
- zhoubné novotvary hltanu (C10),
- zhoubné novotvary nosohltanu (C11),
- zhoubné novotvary žaludku (C16),
- zhoubné novotvary řiti a řitního kanálu (C21),
- zhoubné novotvary jater a intrahepatálních žlučových cest (C22)³⁵,
- zhoubné novotvary hrtanu (C32),
- Kaposiho sarkomy (C46),
- zhoubné novotvary vulvy (C51),
- zhoubné novotvary pochvy (C52),
- zhoubné novotvary děložního hrdla (C53),
- zhoubné novotvary penisu (C60),
- Hodgkinovy lymfomy (C81),
- Ne-Hodgkinovy lymfomy (C82–C86 kromě C83.7),
- Burkittovy lymfomy (C83.7),
- Lymfomy z dospělých T buněk (C91.5).

V analýze jsou využita rovněž data incidence všech zhoubných novotvarů (C00–C97). Vzhledem ke stanoveným cílům práce jsou v její analytické části využívána jak data za celou populaci, tak i klasifikována dle pohlaví a věkových skupin (0–4, 5–9, 10–14, 15–19, 20–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, 80–84, 85+). Analyzována jsou data incidence zhoubných nádorových onemocnění v Česku pouze ve vybraných letech – v roce 1978, 1988, 1998,

³⁴ V závorce je uveden kód onemocnění dle MKN–10 (MKN 2021).

³⁵ V diplomové práci dále nazýván pouze jako zhoubný novotvar jater.

2008 a 2018. Vybrané roky v desetiletých intervalech umožňují zhodnotit vývoj vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění v Česku v době socialistické i postsocialistické. Hodnoty populačních atributivních frakcí (viz příloha 1) pro zhoubné novotvary, jejichž vznik je dáván v odborné literatuře do kontextu s působením karcinogenních infekčních agens, jsou pro Česko převzaty z nejaktuálnější globální analýzy – de Martel a kol. (2020)³⁶. Intervaly spolehlivosti těchto PAF jsou uvedeny v příloze 2.

Pro potřeby výpočtu věkově standardizované míry incidence jsou využita rovněž data středního stavu obyvatel Česka v roce 1978, 1988, 1998, 2008 a 2018. Převzata jsou z demografické příručky z roku 2019 (ČSÚ 2021). Standardem vypočítané věkově standardizované míry incidence je standard WHO z roku 1960 (Ahmad a kol. 2001) a standard Eurostatu z roku 2013 (EUROSTAT 2013).

³⁶ Populační atributivní frakce pro zhoubný novotvar jater byla převzata od Maucourt–Boulch a kol. (2018), na které se de Martel a kol. (2020) odkazují.

4. Zhoubné novotvary související s působením karcinogenních infekčních agens

Tato kapitola se zabývá zhoubnými novotvary, jejichž vznik je v odborné literatuře dáván do souvislosti s působením karcinogenních infekčních agens. Jedná se o zhoubný novotvar děložního hrdla, vulvy, pochvy, penisu, řiti, dutiny ústní, hltanu, kořene jazyka, mandle, hrtanu, nosohltanu, žaludku, jater, Hodgkinův lymfom, Ne-Hodgkinův lymfom, Kaposiho sarkom a lymfom z dospělých T-buněk.

Cílem kapitoly je popsat jejich základní charakteristiku – incidenci ve světě i v Česku v roce 2018 včetně vývoje incidence v Česku mezi lety 1977–2018. Část kapitoly se rovněž zabývá jejich prevencí (očkováním, screeningem děložního hrdla a eradikací infekčních agens). Závěr kapitoly je věnován vztahu zhoubných nádorových onemocnění a karcinogenních infekčních agens z pohledu sociální epidemiologie.

4.1 Incidence v roce 2018 z celosvětového pohledu

Incidence zhoubných novotvarů z celosvětového pohledu rapidně narůstá a jak již bylo nastíněno v úvodní kapitole této diplomové práce, tak v roce 2018 byly zhoubné novotvary nově identifikovány odhadem u více než 18 milionů obyvatel planety (Bray a kol. 2018). Absolutně nejvyšší incidence ze všech zhoubných novotvarů byla v tomto roce odhadnuta pro zhoubné novotvary plic. Předpokládá se, že celkově nově vzniklo v roce 2018 více než 2 miliony těchto zhoubných novotvarů. Mezi deset nejčastěji nově vzniklých zhoubných novotvarů v roce 2018 lze podle Bray a kol. (2018) zařadit rovněž zhoubný novotvar prsu, prostaty, tlustého střeva (tračníku), kůže, žaludku, jater, konečníku, jícnu a děložního hrdla³⁷ (tabulka 5). Těchto deset incidenčně nejčastějších zhoubných novotvarů se na celkovém počtu zhoubných novotvarů podílelo téměř 63 %. Nejčastěji zhoubné novotvary v roce 2018 vznikaly v rozvojových zemích, přičemž téměř polovina z nich (48,4 %) vznikla v Asii (obrázek 1). Více než 23 %

³⁷ Zhoubné novotvary jsou seřazeny sestupně dle hodnoty odhadované incidence uvedené v publikaci Bray a kol. (2018).

zhoubných novotvarů pak bylo podle odhadů v roce 2018 nově diagnostikováno v Evropě (Bray a kol. 2018, Ferlay a kol. 2019).

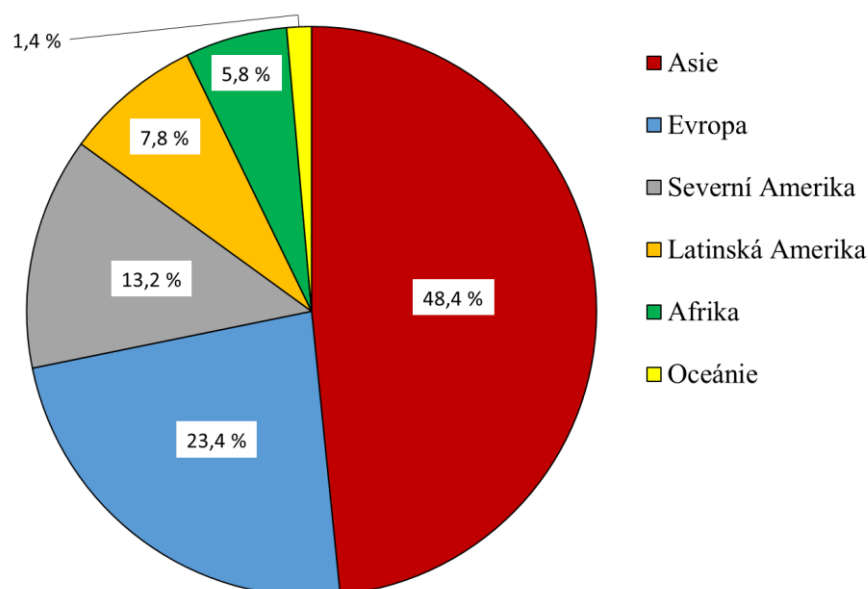
Tabulka 5: Odhadovaná incidence 10 nejčastějších zhoubných novotvarů, muži a ženy, svět, rok 2018

Pořadí	Zhoubný novotvar	Odhadovaná incidence	Odhadovaný podíl
1.	Plíce	2 093 876	11,6 %
2.	Prso	2 088 849	11,6 %
3.	Prostata	1 276 106	7,1 %
4.	Tlusté střevo (tračník)	1 096 601	6,1 %
5.	Ne-melanomy kůže	1 042 056	5,8 %
6.	Žaludek	1 033 080	5,7 %
7.	Játra	841 080	4,7 %
8.	Konečník	704 376	3,9 %
9.	Jícen	572 034	3,2 %
10.	Děložní hrdlo	569 847	3,2 %
	Celkem (TOP 10)	11 317 905	62,9 %

Poznámka: Podíly vycházejí z celkového počtu nových případů zhoubných novotvarů.

Zdroj dat: Bray a kol. (2018, s. 398).

Obrázek 1: Podíly odhadované incidence zhoubných novotvarů, muži a ženy, kontinenty, rok 2018

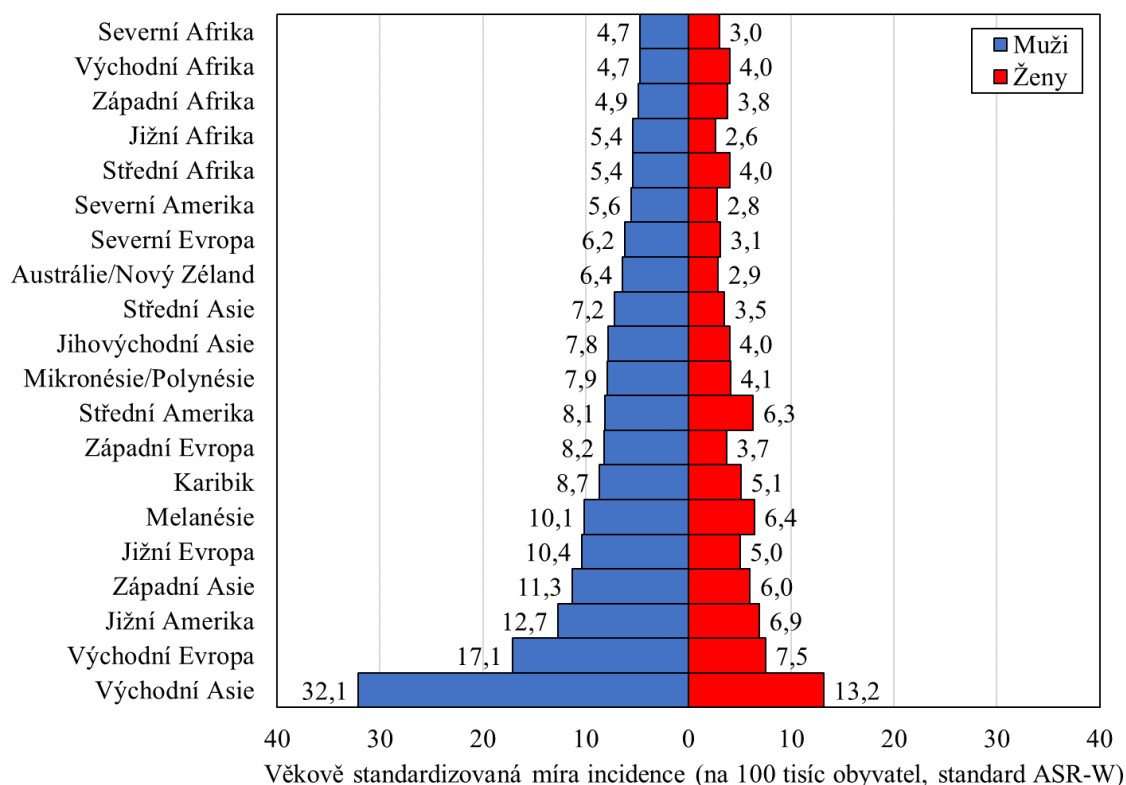


Zdroj dat: Bray a kol. (2018, s. 399), vlastní zpracování.

Následující část podkapitoly se zabývá podrobněji incidencí zhoubných novotvarů, jejichž vznik je dáván do souvislosti s působením karcinogenních infekčních agens. Zaměření práce spočívá v orientaci na vyspělé země. Z tohoto důvodu, je vynechána incidence zhoubného novotvaru močového měchýře, který se v tomto světovém regionu do souvislosti s působením karcinogenních infekčních agens nezahrnuje.

Nejvyšší incidence této skupiny zhoubných novotvarů byla pro rok 2018 odhadnuta pro zhoubný novotvar žaludku. Předpokládá se, že přibližně 5,7 % nově vzniklých zhoubných novotvarů v roce 2018 bylo možné vztahovat právě k tomuto onemocnění (tabulka 5). Specifikem zhoubného novotvaru žaludku je jeho dvakrát vyšší incidence u mužů než u žen (obrázek 2). Nejvyšší věkově standardizovaná míra incidence zhoubného novotvaru žaludku u mužů i žen se v přepočtu na 100 tisíc obyvatel předpokládá v zemích východní Asie (především Jižní Korea, Mongolsko, Japonsko), východní Evropy, Jižní Ameriky. V zemích Severní Ameriky, severní Evropy a Afriky jsou hodnoty incidence tohoto zhoubného nádorového onemocnění nejnižší (Bray a kol. 2018).

Obrázek 2: Věkově standardizovaná míra incidence zhoubného novotvaru žaludku, muži a ženy, svět, rok 2018

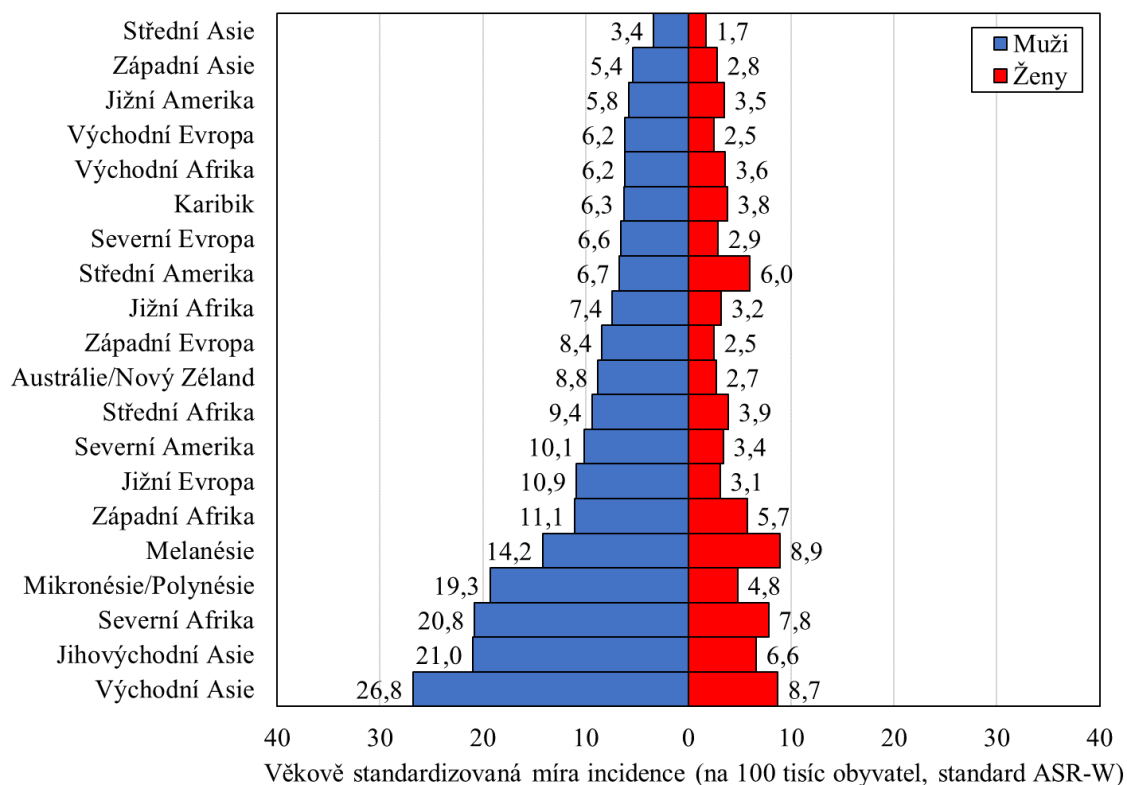


Zdroj dat: Bray a kol. (2018, s. 411), vlastní zpracování.

Nejrizikovějším faktorem vzniku zhoubného novotvaru žaludku je kolonizace žaludku bakterií *Helicobacter pylori* (Bray a kol. 2018). Z tohoto důvodu je odhadovaná incidence zhoubného novotvaru žaludku nejvyšší v oblasti nejvyššího rozšíření HP v lidské populaci – ve východní Asii (Bray a kol. 2018, Krueger a kol. 2010). Na vznik zhoubného novotvaru žaludku má vliv více rizikových faktorů – zejména genetická predispozice, způsob stravování, kouření i alkohol (Krueger a kol. 2010). Předpokládá se, že počty zhoubných novotvarů žaludku jsou v afrických zemích vyšší, než udávají odhady. V tomto světovém regionu nedochází k dostatečnému hlášení onemocnění a prakticky neexistují systematické databáze, které by mohly poskytnout relevantní vstupní data pro odhad incidence tohoto zhoubného novotvaru (Asombang a kol. 2014).

Druhým nejčastějším zhoubným novotvarem byl z pohledu věkově standardizované míry incidence zhoubných novotvarů ve vztahu k působení karcinogenních infekčních agens uveden v roce 2018 zhoubný novotvar jater. V přepočtu na 100 tisíc obyvatel se jeho vyšší incidence předpokládá v rozvojových zemích (obrázek 3).

Obrázek 3: Věkově standardizovaná míra incidence zhoubného novotvaru jater, muži a ženy, svět, rok 2018

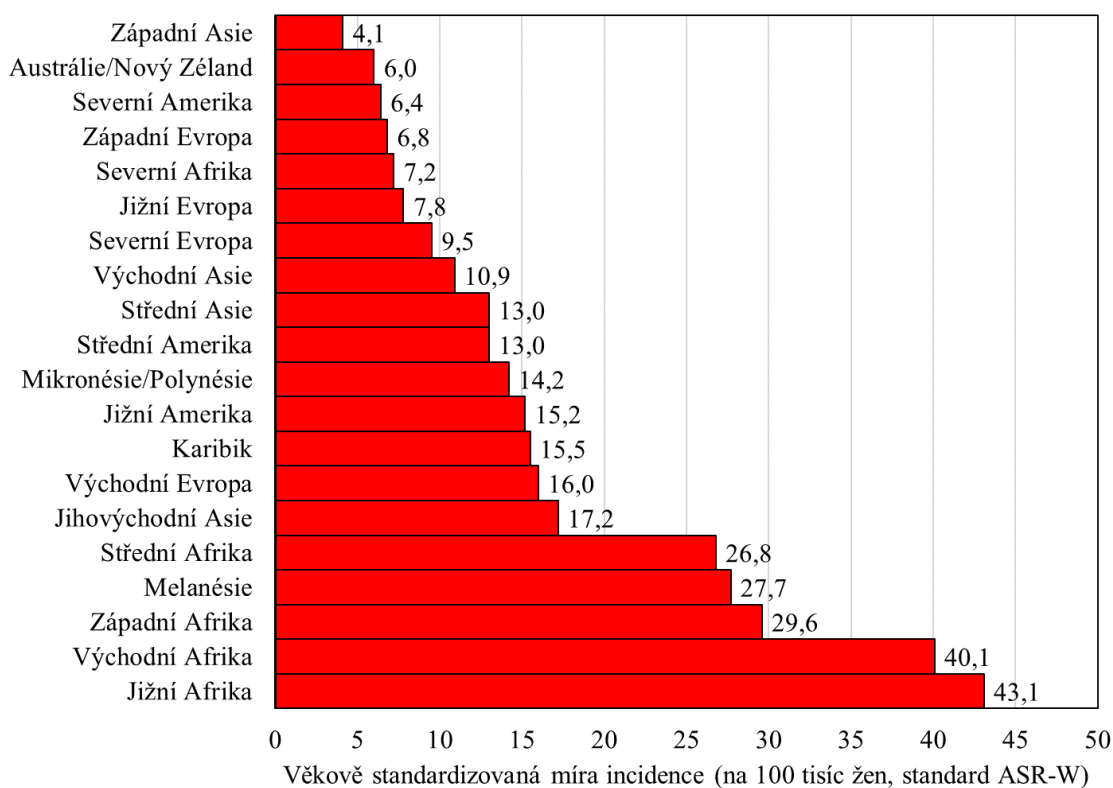


Zdroj dat: Bray a kol. (2018, s. 411), vlastní zpracování.

V zemích východní a jihovýchodní Asie i severní Afriky byl odhadnut jeho vznik u více než 20 ze 100 tisíc obyvatel (obrázek 3). Absolutně nejvyšší míra incidence zhoubného novotvaru jater se předpokládá v Mongolsku, kde je až čtyřikrát vyšší než v Číně nebo Jižní Koreji. Souvisí to zejména s velmi vysokým rozšířením viru hepatitidy typu B i C v populaci a také s nadměrnou konzumací alkoholu, potravin obsahujících aflatoxin, nedostatečnou proočkovaností populace proti viru hepatitidy typu B, či nedostatečnou vyspělostí zdravotnictví, což jsou hlavní rizikové faktory vzniku zhoubného novotvaru jater (Baatarkhuu a kol. 2011, Bray a kol. 2018). V případě severní Afriky je vysoká míra incidence zhoubného novotvaru jater spojena především s vysokým rozšířením viru hepatitidy typu C v populaci Egypta jako výsledku masivní antischistosomální terapie (Elgharably 2017).

Z pohledu věkově standardizované míry incidence zhoubných novotvarů byl zhoubný novotvar děložního hrdla v pořadí desátým nejčastějším. Bray a kol (2018) odhadují, že v roce 2018 bylo diagnostikováno více než půl milionu těchto novotvarů (tabulka 5).

Obrázek 4: Věkově standardizovaná míra incidence zhoubného novotvaru děložního hrdla, ženy, svět, rok 2018



Zdroj dat: Bray a kol. (2018, s. 413), vlastní zpracování.

Předpokládá se, že nejčastěji k jejich vzniku došlo v rozvojových zemích. Hodnoty odhadované míry incidence zhoubného novotvaru děložního hrdla dokládají, že v některých regionech Afriky se toto onemocnění v roce 2018 pravděpodobně rozvinulo i u více než 40 žen ze 100 tisíc (obrázek 4). Vyšší míra incidence zhoubného novotvaru děložního hrdla byla odhadnuta i pro země jihovýchodní Asie nebo východní Evropy.

Rizikovým faktorem vzniku zhoubného novotvaru děložního hrdla je zejména lidský papilomavirus (HPV). Diferenciace odhadované hodnoty míry incidence zhoubného novotvaru děložního hrdla mezi jednotlivými regiony světa vzniká v důsledku rozdílné dostupnosti prevence tohoto infekčního agens. Ve vyspělých zemích (zejména USA, Kanada, Nový Zéland, Austrálie a některé evropské země) je prevence na vysoké úrovni (Bray a kol. 2018, IARC 2012, Krueger a kol. 2010). Tato prevence spočívá ve snadné dostupnosti očkování a existenci programu cervikálního screeningového programu (Bray a kol. 2018, De Angelis a kol. 2014, Ferlay a kol. 2018, Ferlay a kol. 2019). Z tohoto důvodu byla odhadnutá míra incidence zhoubného novotvaru děložního hrdla v těchto zemích nízká. Výjimkou vyspělých zemí jsou některé země východní Evropy, v kterých není úroveň prevence na tak vysoké úrovni – především kvůli neefektivnosti screeningového programu či jeho absenci (Altobelli a kol. 2019, Bray a kol. 2018).

Z ostatních zhoubných novotvarů souvisejících s působením karcinogenních infekčních agens měly v roce 2018 vyšší odhadovanou hodnotu incidence pouze Ne-Hodgkinovy lymfomy (tabulka 6), které tvořily 2,8 % všech zhoubných nádorových onemocnění. Na hodnotu incidence zhoubného novotvaru rtu, dutiny ústní a kořene jazyka je nutno nahlížet kriticky. Zhoubné novotvary rtu, které tvoří většinu této hodnoty, totiž nevznikají působením karcinogenních infekčních agens, existuje u něj však pravděpodobně propojení s HIV (IARC 2012). Zbylých 10 zhoubných novotvarů (hrtanu, nosohltanu, hltanu, mandle, řiti, vulvy, penisu, pochvy, Hodgkinovy lymfomy a Kaposiho sarkomy) lze považovat podle hodnoty odhadnuté incidence za vzácné (tabulka 6). Hodnota incidence lymfomů z dospělých T-buněk je v lidské populaci velmi nízká a zpravidla se váže k infekci HTLV-1. Ke vzniku zhoubného novotvaru vlivem HTLV-1 dochází odhadem u 2–3 % infikovaných jedinců (Krueger a kol. 2010).

Tabulka 6: Odhadovaná incidence ostatních sledovaných zhoubných novotvarů, muži a ženy, svět, rok 2018

Pořadí	Zhoubný novotvar	Odhadovaná incidence	Odhadovaný podíl
13.	Ne-Hodgkinův lymfom	509 590	2,8 %
18.	Rtu, dutiny ústní, kořene jazyka	354 864	2,0 %
23.	Hrtanu	177 422	1,0 %
25.	Nosohltanu	129 079	0,7 %
26.	Hltanu, mandle	92 887	0,5 %
28.	Hodgkinův lymfom	79 990	0,4 %
31.	Řiti	48 541	0,3 %
32.	Vulvy	44 235	0,2 %
33.	Kaposiho sarkom	41 799	0,2 %
34.	Penisu	34 475	0,2 %
36.	Pochvy	17 600	0,1 %

Poznámka: Podíly vycházejí z celkového počtu nových případů zhoubných novotvarů.

Zdroj dat: Bray a kol. (2018, s. 398).

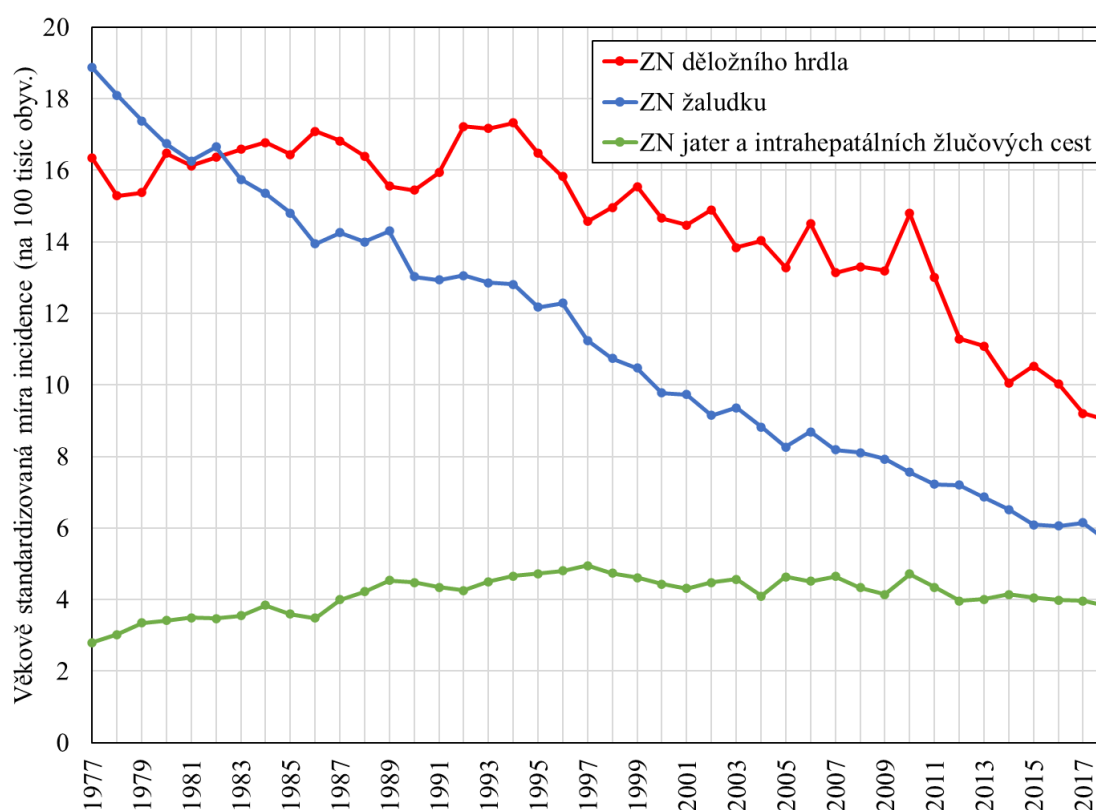
4.2 Vývoj incidence v Česku mezi lety 1977–2018

V současné době je možné vývojový trend v incidenci zhoubných novotvarů v Česku analyzovat od roku 1977 do roku 2018. Z důvodu porovnatelnosti analýzy této diplomové práce s výsledky globální studie Bray a kol. (2018) se tato podkapitola zabývá pouze věkově standardizovanou mírou incidence (světový standard ASR–W z roku 1960) třinácti zhoubných novotvarů, jejichž vznik je dáván v odborné literatuře do souvislosti s působením karcinogenních infekčních agens. Během sledovaného období je nutné průběh vývojového trendu analyzovat a interpretovat s jistou mírou opatrnosti – jedná se o časový interval, během kterého docházelo k různým metodickým změnám v klasifikaci zhoubných nádorových onemocnění a změnám ve způsobu hlášení a registrace nádorů (Dušek a kol. 2020). Některé zhoubné novotvary jsou z důvodu nedostupnosti dat (Hodgkinův a Ne-Hodgkinův lymfom, lymfom z dospělých T buněk) či příliš nízkých vývojových hodnot (Kaposiho sarkom) v analýze zanedbány.

V Česku vykazuje (ze 13 analyzovaných zhoubných nádorových onemocnění) od poloviny 80. let 20. století nejvyšší standardizovanou míru incidence zhoubný novotvar

děložního hrdla. Jedná se o trend, který je v souladu s vysokou prevalencí HPV v lidské populaci – všechny zhoubné novotvary děložního hrdla jsou vztahovány k působení tohoto viru (PAF = 100 %). Během posledních 25 let došlo v Česku ke zřetelnému poklesu standardizované míry incidence tohoto nádorového onemocnění, přičemž v průběhu posledních deseti let byl pokles výraznější a strmější (obrázek 5). Jeho hlavním determinantem je v populaci vyspělých zemí dostupnost sekundární prevence tohoto zhoubného novotvaru – screeningu děložního hrdla. Podstatnou složkou prevence je pak rovněž dostupnost očkování proti nejrizikovějším typům HPV (Arbyn a kol. 2020).

Obrázek 5: Věkově standardizovaná míra incidence na 100 tisíc obyvatel, vybrané zhoubné novotvary, muži a ženy, Česko, 1977–2018



Poznámka: Světový standard (jedná se o ASR–W z roku 1960).

Zdroj dat: ÚZIS ČR (2021), data převzata od Dušek a kol. (2020), vlastní zpracování.

Efektivitou očkování proti rizikovým typům HPV nebo screeningu děložního hrdla se již studie ve světové literatuře v minulosti zabývaly. U mladých žen mezi 15 až 29 lety došlo dle americké ekologické studie k poklesu incidence zhoubného novotvaru děložního hrdla v důsledku očkování (Mix a kol. 2021). Vliv screeningu děložního hrdla na klesající incidenci zhoubných nádorových onemocnění děložního hrdla popisují například Taylor a kol. (2006) nebo Adegoke a kol. (2012). Snižování incidence

zhoubných novotvarů děložního hrdla v Česku mezi rokem 1977 a 2018 tak poukazuje na výsledek rozvoje stěžejních metod prevence.

Velice významně se již 40 let snižuje věkově standardizovaná míra incidence zhoubného novotvaru žaludku. Zatímco v roce 1977 oscilovala téměř kolem hodnoty 19 případů na 100 tisíc obyvatel, tak v roce 2018 se pohybovala pod hodnotou 6 případů na 100 tisíc obyvatel (obrázek 5). Pokles je během sledovaného období pozvolný, kontinuální a bez větších výkyvů. Vývojový trend plně odpovídá globálnímu kontextu. Ve vyspělých zemích souvisí zejména se snížením prevalence bakterie *Helicobacter pylori* v populaci (Balakrishnan a kol. 2017).

Věkově standardizovaná míra incidence zhoubného novotvaru jater se v průběhu sledovaného období výrazně nezměnila. Oproti strmě klesajícímu vývojovému trendu míry incidence zhoubného nádorového onemocnění děložního hrdla a žaludku, není její pokles významně zřetelný (obrázek 5). Jedná se o běžný vývojový trend probíhající ve vyspělých zemích, v kterých není pokles míry incidence výrazný nebo je naopak rostoucí (Dasgupta a kol. 2020). Nejvyšší hodnoty nabývala v roce 1997, kdy oscilovala téměř kolem hodnoty 5 případů na 100 tisíc obyvatel. Od tohoto roku je patrný převážně mírně klesající vývojový trend. Pravděpodobně je zapříčiněn dostupností očkování proti hepatitidě typu B, případně změnou životního stylu české populace. Klíčovým faktorem vzniku zhoubného nádorového onemocnění jater je rovněž nadměrná konzumace alkoholu, obezita, případně kouření (Dasgupta a kol. 2020, Krueger a kol. 2010). Stěžejní dopad na míru incidence zhoubného novotvaru bude mít rovněž očkování proti hepatitidě typu C, jehož dostupnost se v budoucnu předpokládá (Scott a kol. 2019).

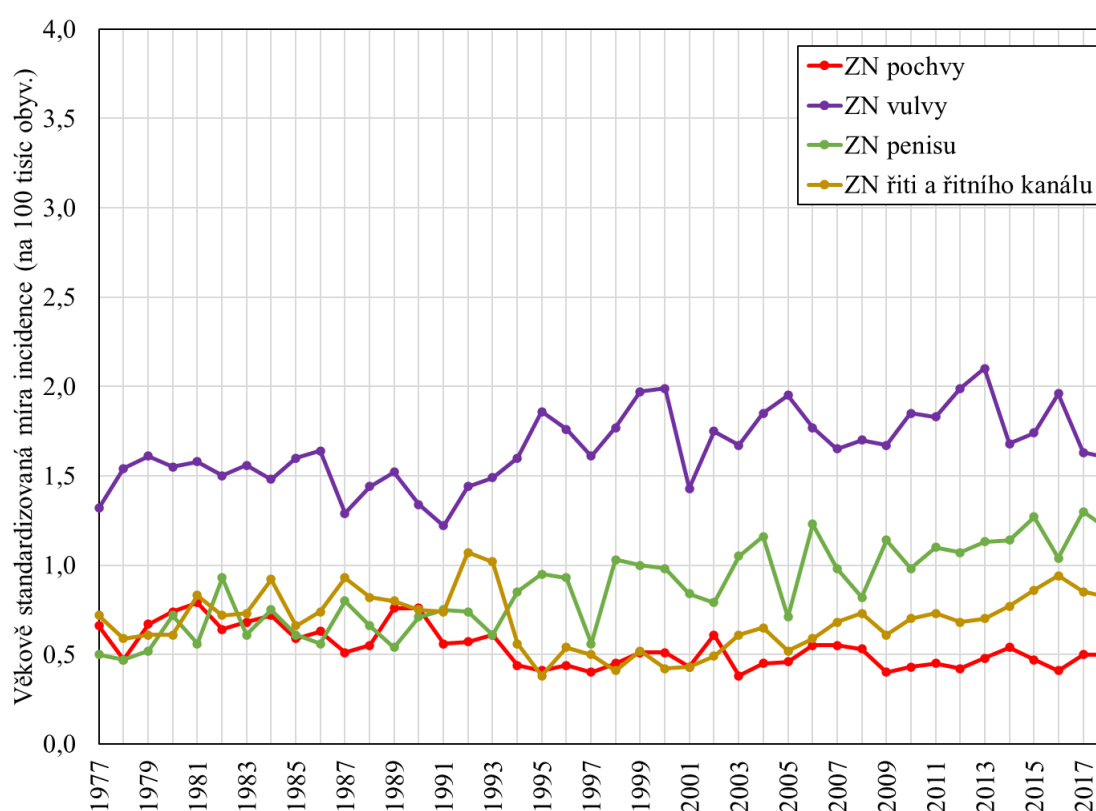
Ostatní ano-genitální zhoubné novotvary (zhoubná nádorová onemocnění pochvy, vulvy, penisu, řiti a řitního kanálu) jsou oproti zhoubným nádorovým onemocněním děložního hrdla vzácnější. Mezi lety 1977 a 2018 docházelo k poklesu standardizované míry incidence zhoubného novotvaru pochvy (obrázek 6). Pravděpodobně to je důsledkem snížení incidence zhoubného nádorového onemocnění děložního hrdla v populaci – zhoubné novotvary pochvy velmi často vznikají až v návaznosti na jejich výskyt (Bertoli a kol. 2020). Trend nárůstu standardizované míry incidence zhoubného nádorového onemocnění penisu poukazuje na nezbytnost očkování proti HPV u chlapců.

Zhoubné novotvary hlavy a krku³⁸ jsou podobně jako ostatní ano-genitální zhoubná nádorová onemocnění vzácné. Odlišují se však ve vývojovém trendu věkově

³⁸ Termín zhoubné novotvary hlavy a krku je souhrnné označení pro zhoubný novotvar rtu, dutiny ústní, kořene jazyka, nosní dutiny, nosohltanu, ústní části hltanu, madle a hrtanu (Syrjänen 2005).

standardizované míry incidence, která se od roku 1977 v případě zhoubného novotvaru mandle a dutiny ústní výrazně zvýšila (obrázek 7). Nárůst odpovídá vývojovému trendu vyspělých zemí. Změny v incidenci souvisejí s působením karcinogenních infekčních agens zejména v případě zhoubného novotvaru mandle, jehož standardizovanou míru incidence ovlivnila rovněž změna sexuálních praktik – zejména pak orálního sexu (Syrjänen 2005). Tento argument lze vysvětlit například rostoucím průměrným počtem sexuálních partnerů, jimž je v průběhu života vykonán orální sex (Gillison a kol. 2012).

Obrázek 6: Věkově standardizovaná míra incidence na 100 tisíc obyvatel, vybrané zhoubné novotvary, muži a ženy, Česko, 1977–2018

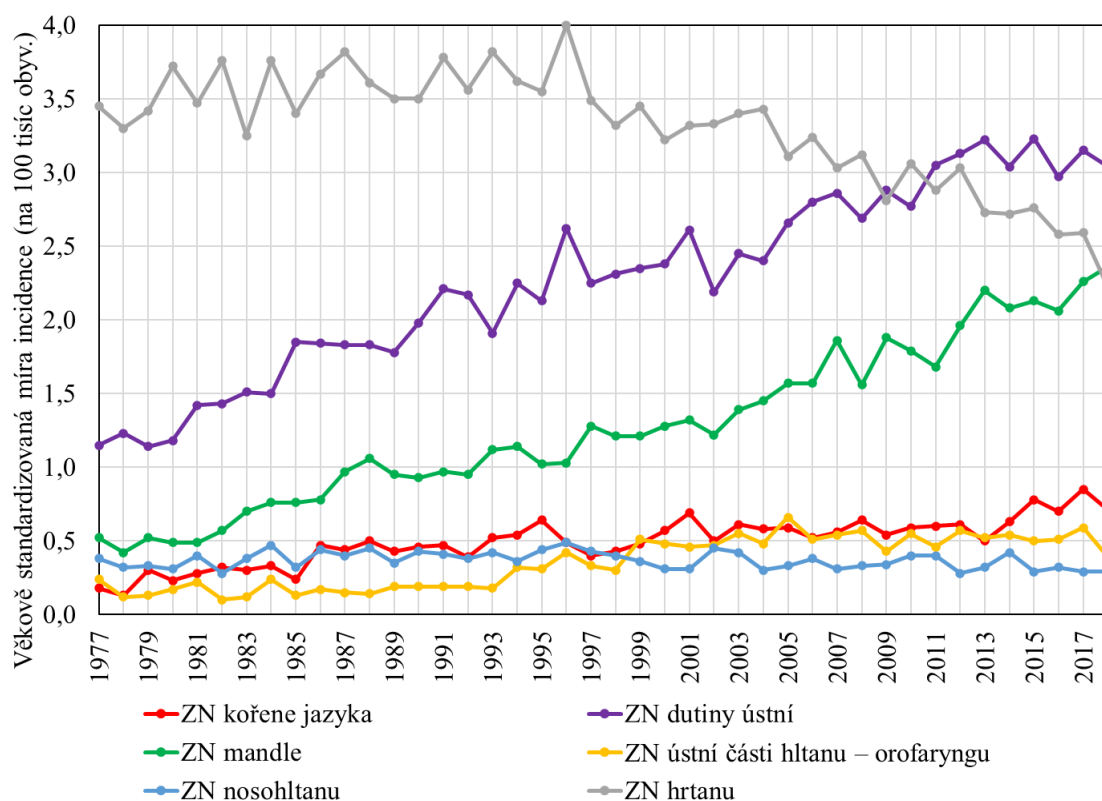


Poznámka: Světový standard (jedná se o ASR–W z roku 1960).

Zdroj dat: ÚZIS ČR (2021), data převzata od Dušek a kol. (2020), vlastní zpracování.

Při porovnání dat ÚZIS ČR a Bray a kol. (2018) je patrný významný rozdíl v hodnotách věkově standardizovaných měr incidence. V datech Bray a kol. (2018) patří Česko do regionu východní Evropy, což se jeví jako zařazení nereflektující skutečnou situaci incidence zhoubných novotvarů v Česku. Zejména v případě míry incidence žaludku, resp. děložního hrdla jsou hodnoty Bray a kol. (2018) přibližně o polovinu vyšší než hodnoty získané od ÚZIS ČR (tabulka 7). Z tohoto pohledu je zřejmé, že řadit Česko mezi země východní Evropy není nejvhodnějším řešením.

Obrázek 7: Věkově standardizovaná míra incidence na 100 tisíc obyvatel, vybrané zhoubné novotvary, muži a ženy, Česko, 1977–2018



Poznámka: Světový standard (jedná se o ASR–W z roku 1960).

Zdroj dat: ÚZIS ČR (2021), data převzata od Dušek a kol. (2020), vlastní zpracování.

Tabulka 7: Porovnání vybraných zdrojů dat věkově standardizované míry incidence vybraných zhoubných novotvarů

Zhoubný novotvar	Pohlaví	Bray a kol. (2018) východní Evropa	Bray a kol. (2018) západní Evropa	ÚZIS ČR (2020) Česko
Žaludku	muži	17,1	8,2	7,6
	ženy	7,5	3,7	4,0
Jater ³⁹	muži	6,2	8,4	5,7
	ženy	2,5	2,5	2,3
Děložního hrdla	ženy	16,0	6,8	9,0

Poznámka:

Hodnoty udávají počty případů na 100 tisíc obyvatel v roce 2018 a jsou shodně standardizované dle světového standardu (ASR–W z roku 1960).

Zdroj dat: Bray a kol. (2018, s. 411), ÚZIS ČR (2020), data převzata od Dušek a kol. (2020).

³⁹ Data ÚZIS ČR (2020) zahrnují rovněž případy zhoubných novotvarů intrahepatálních žlučových cest.

Dle dat ÚZIS ČR (2020) jsou tak hodnoty standardizovaných měr incidence děložního hrdla a žaludku v Česku v roce 2018 bližší regionu západní Evropy (tabulka 7). Míry incidence zhoubného nádorového onemocnění jater jsou však v zemích západní Evropy naopak vyšší. Důvodem je patrně nárůst drogové závislosti v těchto zemích v průběhu 60. a 70. let 20. století i současný nárůst výskytu obezity a diabetu v nejvyspělejších zemích světa (Wong a kol. 2017).

4.3 Prevence

Tato podkapitola se zabývá třemi významnými složkami prevence vzniku zhoubných novotvarů vlivem působení karcinogenních infekčních agens. V první části podkapitoly je čtenáři systematicky a přehledně představena metoda očkování – proti kterým karcinogenním infekčním agens je možné na počátku 20. let 21. století populaci očkovat a jaké vakcíny se v budoucnosti předpokládají. Další části podkapitoly se následně jednotlivě zabývají screeningem karcinomu děložního hrdla a eradikací karcinogenních infekčních agens.

4.3.1 Očkování

Pilíře účinné metody prevence infekčních agens položil na přelomu 18. a 19. století anglický lékař Edward Jenner, jehož výzkumná činnost vedla k objevu první vakcíny proti viru pravých (černých) neštovic (Riedel 2005). Samotné očkování neboli vakcinaci lze popsat jako „aplikaci různých očkovacích látek⁴⁰ s cílem navodit aktivní⁴¹ specifickou imunitu“ (Göpfertová a Šmerhovský 2015, s. 51).

V současné době je ve světě i v Česku možné očkovat pouze proti 2 karcinogenním infekčním agens – přehled viz tabulka 8. Očkování je v současnosti dostupné proti některým typům HPV a proti HBV (Hartwig a kol. 2015, Stasi a kol. 2020). Očkování proti těmto karcinogenním infekčním agens má velmi významný dopad na snížení počtu zhoubných novotvarů, na jejichž vzniku se podílejí (IARC 2012, Krueger a kol. 2010,

⁴⁰ Očkovací látka (vakcína) je „preparát obsahující antigeny jednoho nebo více patogenních mikroorganismů, který po aplikaci člověku (zvířeti) navodí vznik aktivní imunity (Göpfertová a Šmerhovský 2015, s. 79).

⁴¹ Imunitou aktivní lze rozumět „imunitní stav vznikající po styku s antigenem, který je buď v přirozené podobě (infekční agens) nebo v podobě umělé (antigen očkovací látky). Tato postinfekční nebo postvakcinační imunita se rozvíjí až po určité době od styku s antigenem (odpovídající inkubační době daného infekčního onemocnění, resp. době vytvoření protilátek po očkování) a přetrvává u různých infekcí (resp. očkování) různě dlouho, někdy i celoživotně (Göpfertová a Šmerhovský 2015, s. 32).

Sun a kol. 2019). Jedná se o tzv. primární prevenci vzniku zhoubného novotvaru, při které je zabráněno šíření samotného karcinogenního infekčního agens (HPV College 2020). Vakcíny proti ostatním karcinogenním infekčním agens, jež se v populaci vyspělých zemích vyskytují, nebyly v roce 2020 dostupné. Práce na jejich vývoji a uvedení je předmětem aktivního vědeckého i veřejného zájmu a pokračujícího výzkumu (Al Moustafa a kol. 2018, Bailey a kol. 2019, Dehghani a kol. 2020, El Hajj a kol. 2020, Riddell a kol. 2017, Rizvanov a Abadi 2019, Saruar a kol. 2019, Scott a kol. 2019, van Zyl a kol. 2019, Wu a kol. 2012).

Tabulka 8: Očkování proti vybraným karcinogenním infekčním agens, Česko, rok 2020

Karcinogenní infekční agens	ANO	NE	POV	Vakcína
Lidský papilomavirus	X			Cervarix, Gardasil (Silgard), Gardasil 9
Helicobacter pylori		X		N/A
Hepatitida typu B	X		X	Engerix B, Hexacima, Infandrix Hexa, Twinrix Adult
Hepatitida typu C		X		N/A
Virus Epstein-Baarové		X		N/A
Lidský virus Kaposiho sarkomu		X		N/A
Lidský T-buněčný lymfotropní virus typu 1		X		N/A
Virus lidské imunodeficiency		X		N/A

Poznámky:

ANO = proti infekčnímu agens bylo možné v Česku v roce 2020 očkovat.

NE = proti infekčnímu agens nebylo možné v Česku v roce 2020 očkovat.

POV = očkování proti infekčnímu agens bylo v Česku v roce 2020 u kojenců povinné.

N/A = vakcína v roce 2020 neznámá.

Zdroj informací: Bailey a kol. (2019), ČVS (2020), Dehghani a kol. (2020), El Hajj a kol. (2020), Hartwig a kol. (2015), HPV College (2020), Mouková a kol. (2013), Riddell a kol. (2017), Rizvanov a Abadi (2019), Saruar a kol. (2019), Scott a kol. (2019), Sehnal a kol. (2014), Vakcíny (2020), Wu a kol. (2012).

Očkování proti HPV je důležité zejména před zahájením sexuálního života. Dostupné očkování má totiž nejvyšší účinnost a smysl u osob, které s HPV nepřišly nikdy do styku (Ault 2006, IARC 2005, IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Lund a Jensen Bender 2019, Sehnal a kol 2014, Weaver 2006). V současnosti je v Česku možné proti HPV očkovat bivalentní vakcínou Cervarix (HPV 6 a 18), kvadrivalentní vakcínou Gardasil / Silgard (HPV 6, 11, 16 a 18) a neovalentní vakcínou Gardasil 9 (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) – tabulka 8.

Pro dívky a chlapce mezi 13 a 14 lety je očkování vakcínou Cervarix dobrovolné a plně hrazené z veřejného zdravotního pojištění (ČVS 2020, Mouková a kol. 2013, Sehnal a kol. 2014, HPV College 2020). Dostupné vakcíny tak v Česku poskytují prevenci proti nejvíce karcinogenním typům HPV, přičemž podle HPV College (2020) vakcína Gardasil 9 snižuje riziko vzniku HPV způsobených zhoubných novotvarů o 90 %. V Česku se kvadrivalentní vakcínou Gardasil / Silgard očkuje stejně jako ve většině ostatních vyspělých zemích světa od roku 2006 (Altobelli a kol. 2019).

Mezi vyspělými zeměmi však existují podstatné rozdíly v účinnosti, resp. existenci a dostupnosti vakcinačních programů, které způsobují například odlišnosti v hrazení očkování proti HPV prostřednictvím veřejného pojištění dívkám i chlapcům nebo zapojení škol do propagace a samotné organizace vakcinačního programu. Český vakcinační program HPV patří z celoevropského hlediska mezi programy s pozdější (ne však pozdní) aktivací (Altobelli a kol. 2019). Jeho preventivní význam a celková účinnost se zvýšily od počátku roku 2018, kdy začala být vakcína proti HPV hrazena z veřejného pojištění rovněž chlapcům ve věku 13 let (NSC 2020). Jedná se o poměrně výjimečnou očkovací strategii, která byla dle Altobelli a kol. (2019) v roce 2016 uplatňovaná pouze v 8 zemích světa (v Austrálii, Rakousku, Brazílii, Kanadě, Itálii, Švýcarsku, USA a na Barbadosu). V roce 2017 byla v Česku vakcína proti HPV hrazená z veřejného zdravotního pojištění aplikována přibližně 65 % dívek⁴² mezi 13. a 14. rokem života. Výsledná proočkovanost celé populace však bude dosahovat vyšší hodnoty. Nejsou totiž dostupná data o počtech osob, kterým byla aplikována vakcína proti HPV, která nebyla hrazena z veřejného zdravotního pojištění (NSC 2020).

Jelikož jsou vakcíny proti HPV určeny především dětské nebo dospívající části populace, tak konečné rozhodnutí o aplikaci vakcíny ve většině případů závisí na rodičích dítěte. Vlivným faktorem pro jejich rozhodování jsou především relevantní informace od

⁴² Proočkovanost chlapců nebylo možné v roce 2017 kvantifikovat (NSC 2020).

pediatrů nebo případně dostupnost a úspěšná propagace vakcinačního programu. Podstatnou součástí prevence by rovněž měla být informovanost probíhající na školách. Nízká proočkovanost populace je pak výsledkem zejména nedostatečné informovanosti a rozšířením obav o bezpečnost vakcíny (López a kol. 2020).

Očkování proti HBV je v současnosti v Česku plošně zajišťováno tzv. hexavakcínou Infandrix Hexa nebo Hexacima, která je aplikována dvoutříměsíčním kojencům prostřednictvím tří po sobě jdoucích dávek. Očkování patří mezi povinná kojenecká očkování (tabulka 8) a je součástí dětského očkovacího kalendáře hrazeného očkování (ČVS 2020). Dospělé osoby, které nebyly očkovány v dětství, je pak možné očkovat například vakcínou Engerix–B popřípadě kombinovanou vakcínou Twinrix adult, jež poskytuje ochranu rovněž proti virové hepatitidě typu A (Vakcíny 2020). Vakcíny proti HBV jsou velmi efektivní a předpokládá se, že aplikace tří dávek očkování chrání před infekčním agens po dobu nejméně 20 let (Stasi a kol. 2020).

4.3.2 Screening karcinomu děložního hrdla

Významnou složkou prevence vzniku zhoubného nádorového onemocnění je screening, přičemž pravidelný screeningový program je jednou z nejdůležitějších zdravotnických strategií vedoucích ke snížení incidence pokročilých stádií zhoubných nádorových onemocnění, a která vede i ke snížení úmrtnosti na zhoubné novotvary. Cílem screeningu je včasné odhalení prekanceróz nebo časných neinvazivních klinických stádií, jejichž identifikace dokáže zabránit následnému invazivnímu rozvoji zhoubného novotvaru (Dušek a kol. 2014a, Peirson a kol. 2013). Jedná se tak tedy o sekundární metodu prevence vzniku zhoubných novotvarů, která zabraňuje postupu onemocnění a možnosti případného úmrtí (Safaeian a Solomon 2007). V Česku v současnosti probíhají tři screeningové programy (Dušek a kol. 2014a):

1. screeningový program zhoubného novotvaru tlustého střeva a konečníku (kolorekta)
2. screeningový program zhoubného novotvaru prsu
3. screeningový program zhoubného novotvaru děložního hrdla.

Tato podkapitola se následně zabývá pouze screeningovým programem zhoubného novotvaru děložního hrdla, který je jako jediný ze tří výše uvedených zhoubných novotvarů zapříčiněn karcinogenními infekčními agens – rizikovými typy lidského papilomaviru (HPV).

Zhoubnému nádorovému onemocnění děložního hrdla lze zcela předejít efektivním odstraněním prekancerózních intraepiteliálních lézí, které je možné díky programu screeningu děložního hrdla včas diagnostikovat (Chrysostomou a kol. 2018, Dušek a kol. 2014a, Nygard a kol. 2014, Peirson a kol. 2013). Účinnost této preventivní metody je vysoká – invazivnímu zhoubnému novotvaru děložního hrdla lze díky ní úspěšně zcela předejít v přibližně 95 % případů (Safaeian a Solomon 2007). Jedná se o metodu prevence zhoubného novotvaru děložního hrdla, jejíž historie sahá až do 40. let 20. století – je tedy mnohem starší než dostupné moderní očkovací vakcíny, které byly vyvinuty až na počátku 21. století (Chrysostomou a kol. 2018).

V Česku je program screeningu děložního hrdla⁴³ určen všem pojištěným ženám od věku 15 let a uskutečňuje se jednou ročně v rámci preventivní kontroly u gynekologa prostřednictvím cytologického vyšetření stěru z děložního hrdla, které je plně hrazeno z veřejného zdravotního pojištění (Dušek a kol. 2014b). Ačkoliv program přináší pozitivní výsledky a je efektivní metodou prevence zhoubného novotvaru, tak pravidelná účast žen na cytologickém vyšetření děložního hrdla je nízká. Od roku 2014 je proto v Česku cílová populace žen, které se preventivních vyšetření dlouhodobě neúčastní, k účasti na programu screeningu děložního hrdla adresně zvaná zdravotní pojišťovnou (Dušek a kol. 2014a, Dušek a kol. 2014b).

4.3.3 Eradikace karcinogenních infekčních agens

Kromě očkování nebo programu screeningu zhoubného novotvaru děložního hrdla lze prevenci zhoubných novotvarů uchopit také z pohledu úplného vymýcení karcinogenních infekčních agens – jejich eradikací. Podle Göpfertové a Šmerhovského (2015, s. 24) je eradikace infekčního agens „stav globálního vymýcení patogenního agens, a tedy i globálního vymizení příslušného infekčního onemocnění (např. variola⁴⁴)“. Z této definice vyplývá, že pokud by eradikace všech karcinogenních infekčních agens byla úspěšná, zhoubné novotvary jimi v současnosti vyvolávané by nemohly vzniknout.

Je však nutné kriticky zhodnotit, zdali je vůbec možné těchto eradikačních cílů dosáhnout. Jak uvádí například Henderson (1987) nebo Göpfertová a Šmerhovský (2015), tak v minulosti se podařilo úspěšně eradikovat virus pravých neštovic. Této skutečnosti

⁴³ Program screeningu zhoubného novotvaru děložního hrdla byl v Česku zahájen v roce 2009 (Dušková a kol. 2014).

⁴⁴ Variola = virus pravých neštovic (infekční agens, které je původcem pravých neštovic).

bylo dosaženo unikátní mezinárodní spoluprací a participací členských států Světové zdravotnické organizace (WHO) na eradikačním programu „eradikace viru pravých neštovic“, který byl zastřešen právě touto organizací. K samotné eradikaci tohoto infekčního agens došlo prostřednictvím masivní celosvětové očkovací kampaně. Jejího úspěšného výsledku bylo dosaženo sofistikovanou strategií⁴⁵ a faktem, že bylo možné proočkovat i populaci hospodářsky nejzaostalejších zemí světa (Henderson 1987).

Eradikace karcinogenních infekčních agens je v současnosti ve vyspělých zemích aktuálním tématem zejména v případě lidského papilomaviru, virových hepatitid B i C a bakterie *Helicobacter pylori*. Virová karcinogenní infekční agens by bylo možné eradikovat prostřednictvím vakcinace (tabulka 9) stejně jako tomu bylo v případě viru pravých neštovic. Avšak vzhledem k tomu, že HPV je v lidské populaci velmi rozšířený infekční agens, pak je otázkou nakolik je možné toto infekční agens plně eradikovat. Komplikací navíc je existence mnoha typů HPV, proti kterým neexistuje dosud žádná dostupná vakcína. V současné době však existují díky dostupnosti vakcíny proti některým typům HPV eradikační snahy o vymýcení nejrizikovějších HPV typů, které způsobují zhoubné novotvary nejčastěji (IARC 2012, Krueger a kol. 2010, Lehtinen a kol. 2019).

Tabulka 9: Eradikační strategie karcinogenních infekčních agens, svět, rok 2020

Infekční agens	Strategie
Lidský papilomavirus	očkování
<i>Helicobacter pylori</i>	antibiotika
Hepatitida typu B	očkování
Hepatitida typu C	očkování, sterilní injekční stříkačky uživatelů drog
Virus lidské imunodeficience	mužská obřízka (Afrika)

Zdroj informací: Bureš a kol. (2004), IARC (2012), IARC (2014), Krueger a kol. (2010), Lehtinen a kol. (2019), Scott a kol. (2019), WHO (2016), WHO (2018).

Největší pravděpodobnost eradikace karcinogenních infekčních agens se nabízí v případě virových hepatitid, přičemž WHO na snížení jejich celosvětové incidence o 80–90 % do roku 2030 vydá více než 100 milionů amerických dolarů (WHO 2016). Proti viru hepatitidy typu B již v současnosti existuje účinné očkování (tabulka 8

⁴⁵ Strategií programu eradikace viru pravých neštovic bylo dosáhnout minimálně 80% proočkování populace všech zemí světa a zároveň vytvořit systém detekce nových případů onemocnění a zabránění vytvoření ohnisek nákazy (Henderson 1987).

a tabulka 9). Jeho dostupnost je pro eradikaci HBV velmi klíčovým faktorem. Zavádění HBV očkování v zemích východní Asie jednoznačně přispívá k tamnímu snížení incidence virové hepatitidy typu B, čímž se zároveň předpokládá i pokles incidence zhoubných novotvarů jater (Sun a kol. 2019, WHO 2016). Proti viru hepatitidy typu C (HCV) v současné době neexistuje žádné očkování (tabulka 8 a tabulka 9). Jeho objevení a uvedení se však očekává v průběhu následujících 5–10 let. Předpokládá se, že bez dostupnosti očkování bude možné incidenci HCV snížit o 80 % pouze ve vyspělých zemích světa, kde se toto infekční agens udržuje nejčastěji především v komunitách injekčních uživatelů drog (Scott a kol. 2019, WHO 2016).

Snahy o eradikaci bakterie *Helicobacter pylori* jsou preventivními strategiemi, jejichž cílem je snížení zhoubných novotvarů žaludku (Bureš a kol. 2004, Bureš a kol. 2011, IARC 2012, IARC 2014, Krueger a kol. 2010, Švestka 2011). Součástí programu eradikace HP je především zabránit šíření infekčního agens přímým i nepřímým kontaktem v populaci, zejména pak fekálně-orální cestou. Další významnou fází eradikačního programu HP je samotná léčba kolonizace žaludku tímto infekčním agens, která nejčastěji spočívá v předepsání antibiotik pacientovi (Krueger a kol. 2010). Důležitým faktorem pro tuto léčbu je absence alergie na amoxicilin – penicilinové antibiotikum (Bureš a kol. 2004). Podle Janíkové (2017) je navíc možné antibiotiky úspěšně léčit rovněž lymfomy časného stádia, jež vznikly působením HP.

Úskalí léčby infekce HP pomocí antibiotik však v posledních desetiletích spočívá zejména ve vzrůstající rezistenci tohoto infekčního agens vůči antibiotikům samotným (Bureš a kol. 2004, Bureš a kol. 2011, IARC 2012, IARC 2014, Kim a kol. 2015, Krueger a kol. 2010, Marcus a kol. 2016). Celosvětově negativní vývojový trend rezistence bakterií vůči antibiotikům v současné době znemožňuje probíhající celosvětové pokusy o úplnou eradikaci HP (IARC 2014, Kim a kol. 2015). Rezistence HP vůči amoxicilinu je však zatím spíše výjimečná (Bureš a kol. 2004). Absolutně nejefektivnější metodou léčby infekce HP je kombinace antibiotik a inhibitoru protonové pumpy (Bureš a kol. 2004, Krueger a kol. 2010). Významným faktorem léčby infekce HP je i compliance pacienta – dodržování pravidel léčby (Bureš a kol. 2004).

Eradikační strategií proti viru lidské imunodeficiencie (HIV) je provádění mužské obřízky (tabulka 9), která podle Prodgera a Kaula (2017) snižuje riziko nákazy HIV u heterosexuálních mužů nejméně o 60 %. V zemích střední, východní a jižní Afriky⁴⁶ se

⁴⁶ Botswana, Eswatini (Svazijsko), Etiopie, Jižní Afrika, Keňa, Lesotho, Malawi, Mozambik, Namibie, Rwanda, Tanzanie, Uganda, Zambie, Zimbabwe (WHO 2018).

obřízka stala v posledním desetiletí poměrně častým zákrokem. Předpokládá se, že obřízku v tomto světovém regionu podstoupilo z preventivních důvodů mezi rokem 2008 až 2017 více než 18,5 milionu mužů. Jejich obřezání pravděpodobně zabránilo rozšíření nákazy HIV, přičemž se odhaduje, že se díky obřízce HIV nenakazilo 230 tisíc obyvatel regionu (WHO 2018). K vykonání obřízky se zde používá velmi často bezpečná nechirurgická metoda – např. kroužek Prepex, který nemusí být aplikován lékařem, ale pouze proškoleným zdravotnickým pracovníkem (Galukande a kol. 2017). Snížení incidence HIV v populaci či jeho případná eradikace v budoucnu pravděpodobně povede ke snížení incidence Kaposiho sarkomů. Ty by měly být opět (jako před rozšířením HIV v populaci) velmi vzácné.

4.4 Sociální nerovnosti v incidenci zhoubných novotvarů

Nerovnosti v incidenci zhoubných nádorových onemocnění, jejichž vznik souvisí s působením karcinogenních infekčních agens, jsou nejzřetelnější při pohledu na světovou populaci, jako na dva heterogenní celky – incidence v zemích vyspělých je oproti incidenci v zemích rozvojových nižší (de Martel a kol. 2012, de Martel a kol. 2020, IARC 2005, Krueger a kol. 2010, Plummer a kol. 2016). Z tohoto nadhledu je možné usoudit, že vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů závisí především na vyspělosti konkrétních zemí. Základní diferenciaci vlivu způsobuje zejména vyspělost zdravotnických systémů, dostupnost programů prevence (Chrysostomou a kol. 2018, Parikh a kol. 2003), přístup k pitné vodě (Sierra a kol. 2014) nebo prevalence jednotlivých karcinogenních infekčních agens v populaci (de Martel a kol. 2020, Plummer a kol. 2016). Větší diferenciaci vlivu uvnitř jednotlivých států je možné nalézt především v zemích nízké a středně vyspělých (Parikh a kol. 2003).

Ze sociálně-epidemiologického hlediska je diferenciaci vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů prokázána u několika sociálních skupin společnosti. Diferenciaci existuje zejména v klasifikaci populace dle sexuálního chování (de Sanjosé a kol. 1997), sexuální orientace (Shigeishi a Sugiyama 2016), výše příjmu (Parikh a kol. 2003) nebo dosaženého stupně vzdělání (Franceschi a kol. 2009, Palencia a kol. 2010, Parikh a kol. 2003, Rossi a kol. 2014).

Riziko vzniku zhoubného nádorového onemocnění zapříčiněného HPV roste s počtem sexuálních partnerů. Avšak i sex s pouze jedním partnerem může být považován za rizikový. Winer a kol. (2008) odhadují, že při sexu s prvním sexuálním partnerem

může dojít k nákaze HPV až u 49,1 % žen (tříletá kumulativní incidence), přičemž významnou proměnnou je předchozí sexuální zkušenost jejich prvního sexuálního partnera. Vyšší riziko vzniku zhoubného nádorového onemocnění způsobeného HPV mají rovněž ženy, které mají brzký první pohlavní styk, případně se stanou časně matkami (Pranceschi a kol. 2009). Vyšší počet sexuálních partnerů mají muži i ženy mladšího věku. Významným faktorem vyššího počtu sexuálních partnerů je také rodinný stav nebo výše příjmu, přičemž více sexuálních partnerů mají lidé žijící mimo manželství nebo lidé, kteří mají velmi vysoké nebo naopak velmi nízké příjmy (Grabovac a kol. 2020). De Sanjosé a kol. (1997) považují za vysoce rizikovou skupinu prostitutky, které mají během svého života velké množství sexuálních partnerů a považují je tak za reservoár onemocnění HPV.

Nerovnosti v incidenci zhoubných nádorových onemocnění se vyskytují i v případě zhoubných novotvarů orální oblasti. Významně vyšší prevalence orální HPV infekce je zaznamenána u mužů než u žen (Ault 2006, Gillison a kol. 2012), přičemž podle Gillison a kol. (2012) je prevalence orální HPV u mužů přibližně 2,8krát vyšší než u žen. Nejvyšší riziko nákazy orální HPV infekcí mají homosexuálně orientovaní muži (Shigeishi a Sugiyama 2016). Prevalence orální HPV infekce v této skupině dosahuje přibližně 12,2 %. Nižší prevalenci orální HPV infekce vykazují heterosexuálně orientovaní muži (4,7 %) a nejnižší ženy – prevalence orální infekce je u nich odhadnuta na 2,9 % (Shigeishi a Sugiyama 2016).

V posledních letech dochází v orální oblasti k poměrně výraznému nárůstu incidence zhoubných novotvarů (D'Souza 2009, Filho a Bray 2020, Gillison a kol. 2012, IARC 2005, Krüger a kol. 2014). D'Souza a kol. (2005) a Syrjänen (2005) asociují infekci HPV v orální oblasti nejen s orálním sexem, ale také s „francouzským“ líbáním. Vztah mezi HPV a kouřením není prozatím plně vědecky podchycen, ale předpokládá se, že kouření pravděpodobně silně působí na orální sliznice a snižuje tak jejich odolnost vůči HPV (D'Souza a kol. 2005). Z tohoto důvodu lze vyvodit závěr, že karcinogenní infekční agens mají patrně vyšší vliv na vznik zhoubných nádorových onemocnění u kuřáků než u nekuřáků – zejména tedy u mužů kuřáků je riziko pravděpodobně nejvyšší.

V populaci více kouří muži (Corsi a kol. 2014, Stuber a kol. 2008, Tsai a kol. 2008), přičemž významným faktorem vzniku kuřáctví je rovněž stupeň dosažené vzdělání a socioekonomický status jedince – častěji kouří osoby s nižším stupněm dosaženého vzdělání nebo nižším socioekonomickým statusem (Corsi a kol. 2014). Významnými

faktory, které omezují vznik zhoubných novotvarů souvisejících s HPV, je rovněž rozšíření stigmatizujícího sociálního statusu kuřáku ve společnosti, případně přibývání míst se zákazem kouření (Stuber a kol. 2008).

Rozdíly v incidenci zhoubných nádorových onemocnění zapříčiněných působením karcinogenních infekčních agens v populaci souvisí rovněž se socioekonomickým statusem (Parikh a kol. 2003). Lidé, jejichž socioekonomický status je nižší, mají vyšší riziko vzniku zhoubných novotvarů. Důvodem je zejména jejich nižší vzdělání nebo omezené finanční možnosti (de Sanjosé a kol. 1997). S rostoucím socioekonomickým statusem klesá vliv HPV na vznik zhoubných novotvarů (Franceschi a kol. 2009, Parikh a kol. 2003, Rossi a kol. 2014). Příčina tohoto vztahu může být způsobena vyšším povědomím (získaných znalostech) o HPV vakcínách u vzdělanějších vrstev společnosti a jejich vyšší participaci na dostupných screeningových programech (Rossi a kol. 2014). Stěžejní proměnnou je však existence úspěšných screeningových programů v daných zemích – v zemích, kde nejsou dostatečně rozvinuté je vliv socioekonomického statusu na vznik zhoubných novotvarů způsobených HPV vyšší (Palencia a kol. 2010). Vyšší socioekonomický status lze však považovat rovněž za rizikový z pohledu mobility osob s vyšším příjmem do oblastí s vyšší prevalencí karcinogenních infekčních agens v populaci (Sierra a kol. 2014).

Nerovnosti v incidenci zhoubných novotvarů jsou v odborné literatuře přikládány rovněž mužské obřízce, resp. jejímu neprovedení. Obřízka byla historicky prováděna zejména z náboženských důvodů. V průběhu 19. století se však původně náboženský „rituál“ stal objektem zájmu tehdejší vědy, resp. medicíny. Původně byla obřízka chápána jako zákrok zabráňující vzniku onemocnění penisu a mužské masturbaci, která byla považována za velmi škodlivou lidskému zdraví. Z těchto důvodů se obřízka stala běžnější ve Velké Británii, Kanadě, v Austrálii a ve větším měřítku se začala masivně provádět zejména v USA, kde se proměnila v kulturní normu. V roce 1940 bylo v USA obřezáno přibližně 60 % novorozenců (Robinson a kol. 2012). Nejběžnější byla obřízka v USA v 60. letech 20. století, kdy její prevalence u novorozenců činila cca 83 % (Morris a kol. 2014). Obřízka je v USA prováděna častěji v rodinách bydlících na americkém středozápadě, majících vyšší socioekonomický status a soukromé pojištění (Robinson a kol. 2012). Prevalence obřízky v populaci mužů ve věku 14 až 59 let v USA mezi lety 2005 až 2010 činila dle odhadů Morris a kol. (2014) přibližně 80,5 % přičemž vyšší prevalence byla u bělochů (90,8 %), nižší u černochoů (75,7 %) a nejnižší u Hispánců (44,0 %).

Předpokládá se, že provedení mužské obřízky snižuje riziko vzniku HPV zapříčiněných zhoubných nádorových onemocnění u mužů i u žen (Kidd a kol. 2017) a lze ji považovat za jednu z úspěšných metod prevence HPV (Micali a kol. 2006). Obřezaní muži mají výrazně nižší riziko nákazy HPV genitální cestou než muži neobřezaní, avšak riziko nákazou HPV orální cestou stále přetrvává (Weaver a kol. 2006, Kidd a kol. 2017). Obřízku tak zle vnímat jako prevenci proti šíření HPV genitální cestou, ale nikoliv cestou orální. Její vyšší účinnosti je dosaženo při používání prezervativu a praktikování bezpečných sexuálních aktivit (Kidd a kol. 2017). V současné době je obřízka (zejména v zemích střední, východní a jižní Afriky) využívána rovněž jako metoda prevence HIV (Galukande a kol. 2017).

5. Syntéza zahraniční literatury vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů

Tato kapitola představuje čtenáři vybrané publikace, které se vlivem karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v geografickém kontextu v minulosti již zabývaly. Analýza tohoto vztahu již byla provedena jak na úrovni celosvětové, tak na úrovni národní – např. ve Francii (Shield a kol. 2018), Velké Británii (Parkin 2011), Nizozemsku (van Lier a kol. 2008), Austrálii (Antonsson a kol. 2015), Jižní Koreji (Shin a kol. 2011), Číně (Xiang a kol. 2011) nebo v Nigérii (Odutola 2016). Samotné studie jsou velmi významnou inspirací a zdrojem stěžejních informací pro tuto diplomovou práci, jejíž výsledky tak mohou být v její analytické části porovnávány oproti výsledkům dříve vydaných publikací. Cílem této kapitoly je poukázat na zřetelně nerovnoměrný vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v rámci jednotlivých regionů světa se zaměřením na vyspělé země, jejichž je Česko součástí.

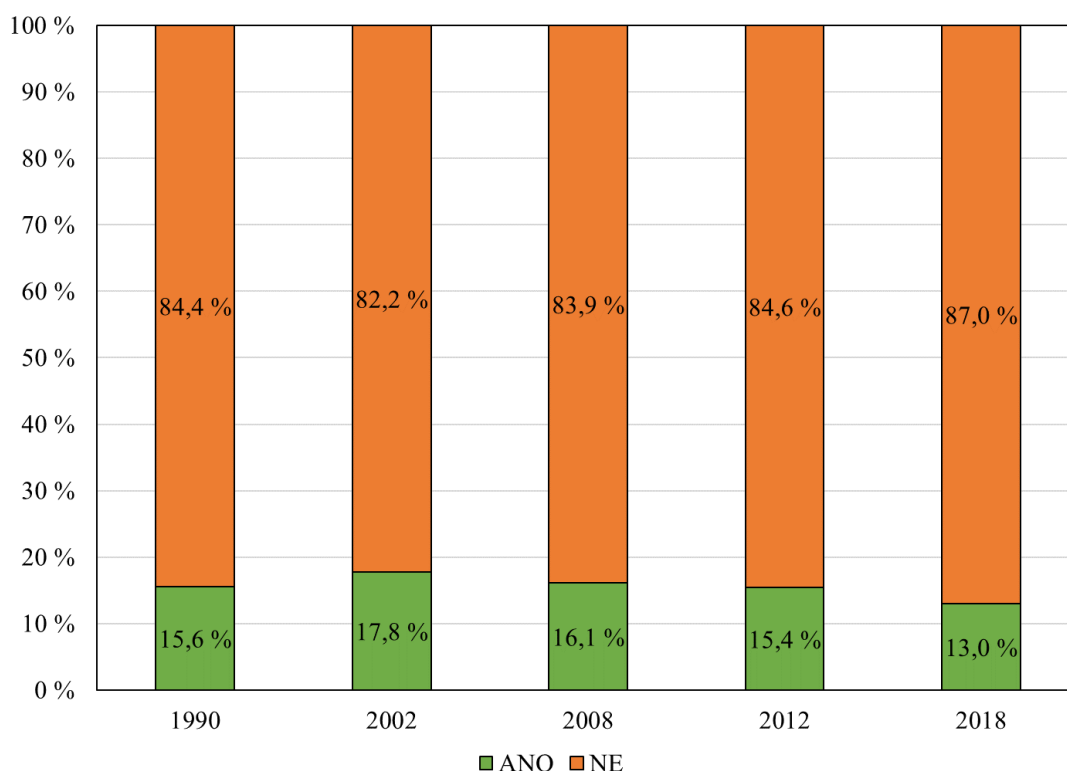
5.1 Globální pohled

Stěžejním a výchozím zdrojem informací pro studium vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů jsou kromě monografií IARC i globální syntetizující studie. Jejich kontinuální a relativně pravidelné vydávání od 90. let 20. století zachycuje ucelený vývoj poznatků vědy ohledně tohoto klíčového vztahu a představuje zároveň zájem o zkoumanou problematiku i jeho atraktivitu. V průběhu posledních 30 let bylo vydáno již 5 takových studií. Odhady vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů jsou tak z globálního pohledu známy pro rok 1990 (Pisani a kol. 1997), 2002 (Parkin 2006), 2008 (de Martel a kol. 2012), 2012 (Plummer a kol. 2016) a 2018 (de Martel a kol. 2020).

Podle odhadů Pisani a kol. (1997) byla karcinogenní infekční agens po celém světě v roce 1990 zodpovědná za vznik přibližně 15,6 % zhoubných novotvarů (obrázek 8). Parkin (2006) předpokládá, že v roce 2002 bylo možné vznik 17,8 % zhoubných

novotvarů dávat do souvislostí s působením karcinogenních infekčních agens. V roce 2008 způsobila karcinogenní infekční agens napříč světovými populacemi pravděpodobně 16,1 % zhoubných novotvarů (de Martel a kol 2012). Globální studie z roku 2016 pak na základě svých odhadů předpokládá, že v roce 2012 vzniklo výsledkem působení karcinogenních infekčních agens po celém světě 15,4 % zhoubných novotvarů (Plummer a kol. 2016). Nejnovější studie z roku 2020 přisuzuje karcinogenním infekčním agens vznik 13 % zhoubných novotvarů (de Martel a kol. 2020). Z uvedených procentuálních odhadů je zřejmé, že vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů je z globálního pohledu velmi významný – jsou zodpovědné za vznik více než 10 % všech případů zhoubných nádorových onemocnění (PAF > 10 %).

Obrázek 8: Podíl karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů, muži a ženy, svět, rok 1990, 2002, 2008, 2012, 2018



Poznámka:

ANO = Podíl zhoubných novotvarů způsobených působením karcinogenními infekčními agens.

NE = Podíl zhoubných novotvarů nezpůsobených působením karcinogenními infekčními agens.

Zdroj dat: Pisani a kol. (1997), Parkin (2006), De Martel a kol. (2012),

Plummer a kol. (2016), De Martel a kol. (2020), vlastní zpracování.

Při porovnání výsledků z výše uvedených globálních studií lze pravděpodobně vyvodit závěr, že ve světě mezi rokem 1990 a 2018 došlo k poklesu podílu

karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů. Nicméně takové tvrzení je chybné a zavádějící. Plummer a kol. (2016) i de Martel a kol. (2020) upozorňují na nesrovnatelnost výsledků. Důvodem jsou především odlišné odhady vstupních dat, modifikace použité metodiky i odlišná míra poznatků vědy – vliv karcinogenních infekčních agens je velmi aktuální téma a rozsah jeho odborných poznatků se v průběhu času mění. Z tohoto důvodu lze výsledky vydaných globálních studií považovat za nejpřesnější odhady platné k roku jejich vydání v relevantním kontextu tehdejších poznatků vědy a zdrojů dat.

Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů se velmi liší v závislosti na světovém regionu. Zatímco v rozvojových zemích jsou velmi významnou příčinou vzniku zhoubných nádorových onemocnění, tak ve vyspělých zemích je jejich vliv naopak nižší. Předpokládá se, že v rozvojových zemích způsobují pravděpodobně více než 20 % všech zhoubných novotvarů, přičemž ve vyspělých zemích pak řádově jednotky % případů (tabulka 10).

Tabulka 10: Podíl zhoubných novotvarů způsobených karcinogenními infekčními agens, muži a ženy, porovnání vyspělých a rozvojových zemí (v %)

Studie ⁴⁷	Vyspělé země	Rozvojové země
de Martel a kol. (2012)	7,4	22,9
Parkin (2006)	7,7	26,3
Pisani a kol. (1997)	9,0	21,0
Plummer a kol. (2016)	Evropa: 7,2 Severní Amerika: 4,0 Austrálie, Oceánie: 4,9	Subsaharská Afrika: 31,1 Sev. Afrika, Záp. Asie: 13,1 Střední Asie: 19,4 Východní Asie: 22,8 Latinská Amerika: 14,4

Zdroj dat: de Martel a kol. (2012), Parkin (2006), Pisani a kol. (1997), Plummer a kol. (2016).

Rozdíl mezi těmito dvěma světovými regiony lze vysvětlit například nižším výskytem karcinogenních infekčních agens v populaci vyspělých zemích, přičemž některá se v těchto zemích běžně vůbec nevyskytují (de Martel a kol. 2012, Krueger a kol. 2010, Shield a kol. 2018). Rozdíl je pak způsoben také rozdílnou mírou vyspělosti prevence

⁴⁷ Výsledky uvedených studií nelze stejně jako v případě globálních odhadů mezi sebou porovnávat, případně odhadovat nebo komentovat vývojový trend. Komplikací při jejich porovnávání je i odlišné rozdělení světa na vyspělé/rozvojové země jednotlivými autory (Plummer a kol. 2016).

zhoubných novotvarů – faktorem je především dostupnost očkování, případně efektivita či existence screeningového programu (Sun a kol. 2019). Hlavním důvodem koncentrace vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů do rozvojových zemí je velmi omezená možnost obyvatel tohoto regionu vzniku zhoubného novotvaru předejít z důvodů absence preventivních opatření. Problémem těchto zemí není pouze selhávání státních zdravotnických systémů jako celku (nedostatečně rozvinuté zdravotnictví, nízká proočkovanost obyvatel nebo špatně dostupná anti-infekční léčba), ale i nemožnost obyvatel vyhnout se v jejich běžném životě rizikovým faktorům spjatými s karcinogenními infekčními agens a rovněž i agens samotným (Odutola 2016).

5.2 Rozvojové země

Majoritní podíl vlivu karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů připadá na rozvojový svět (Antonsson a kol. 2015). Většina zhoubných novotvarů spjatá s jejich působením vznikne právě zde. Předpokládaný vysoký podíl ale není pro celý region rozvojových zemí stejný. Nejvyšší vliv karcinogenních agens na vzniku zhoubných novotvarů se předpokládá v zemích Subsaharské Afriky a východní Asie. Právě v těchto zemích je přítomnost rizikových karcinogenních infekčních agens v populaci nejvyšší (de Martel a kol 2020, IARC 2005, IARC 2012, Krueger a kol. 2010).

Podle de Martel a kol. (2020) je možné v zemích Subsaharské Afriky a východní Asie v roce 2018 zhoubný novotvar zapříčiněný působením karcinogenních infekčních agens detekovat u více než 30 obyvatel ze 100 tisíc. Naopak v zemích západní Asie pak u méně než 15 obyvatel ze 100 tisíc. Přibližně ke stejným závěrům dochází i Huang a kol. (2015), kteří k hodnocení problematiky využili podobně jako například Plummer a kol. (2016) odhadovaný podíl zhoubných novotvarů způsobených karcinogenními infekčními agens. Ten je podle nich v Asii nejvyšší ve Vietnamu a v Číně, přičemž naopak nejmenší je v Turecku nebo v Pákistánu (obrázek 9). Zhodnocení vlivu karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů mapují v prostředí rozvojových zemí rovněž tři dosud vydané národní studie. Ty odhadují, že karcinogenní infekční agens jsou zodpovědné za vznik 25,9 % zhoubných novotvarů v Číně (Xiang a kol. 2011), 21,2 % v Jižní Koreji (Shin a kol. 2011) a 22,0 % v Nigérii (Odutola 2016)⁴⁸.

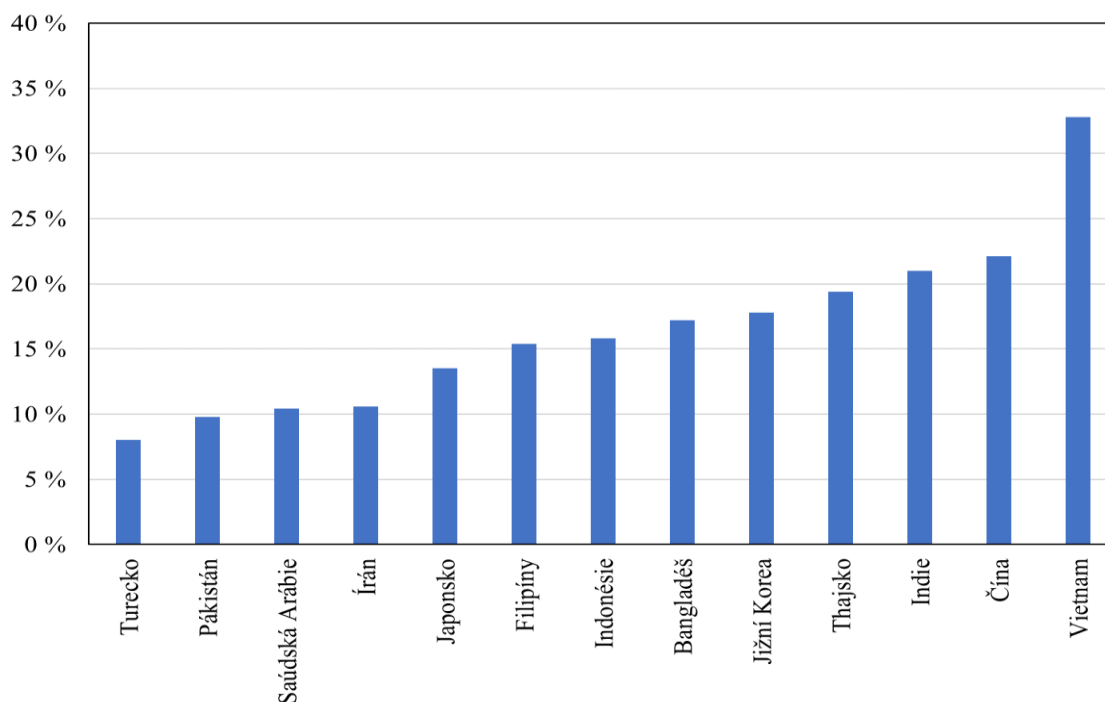
⁴⁸ Výsledné podíly uvedených studií není možné mezi sebou porovnávat – studie se metodicky liší.

V rámci regionu rozvojových zemí se velmi diferencuje i podíl jednotlivých karcinogenních agens na vzniku zhoubných nádorových onemocnění napříč dílčími regiony – nejedná se ani z tohoto pohledu o homogenní region. Pro zobrazení heterogenity a umožnění detailnějšího popisu problematiky, je možné region rozvojových zemí rozdělit podle hodnoty indexu lidského rozvoje do dvou částí – na země nízké a středně vyspělé (Plummer a kol. 2016).

Předpokládá se, že procentuálně nejvyšší podíl zhoubných novotvarů zapříčiněných působením karcinogenních infekčních agens způsobuje v obou regionech HPV. Ten je možné z pohledu působení karcinogenních infekčních agens zcela jednoznačně označit za nejvýznamnější a bezkonkurenční determinant vzniku zhoubných nádorových onemocnění u žen v obou regionech. Dokládají to i výsledky nigerijské studie, které považují HPV rovněž za nejvýznamnější karcinogenní infekční agens. Zhoubný novotvar děložního hrdla je pak v Nigérii nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním, které je možné vztáhnout k působení karcinogenních infekčních agens. Důvodem je zejména nízká prevence prekanceróz děložního hrdla, chybějící možnost aplikovat očkování nebo nižší incidence zhoubných novotvarů zapříčiněných HPV u mužů (Odutola 2016).

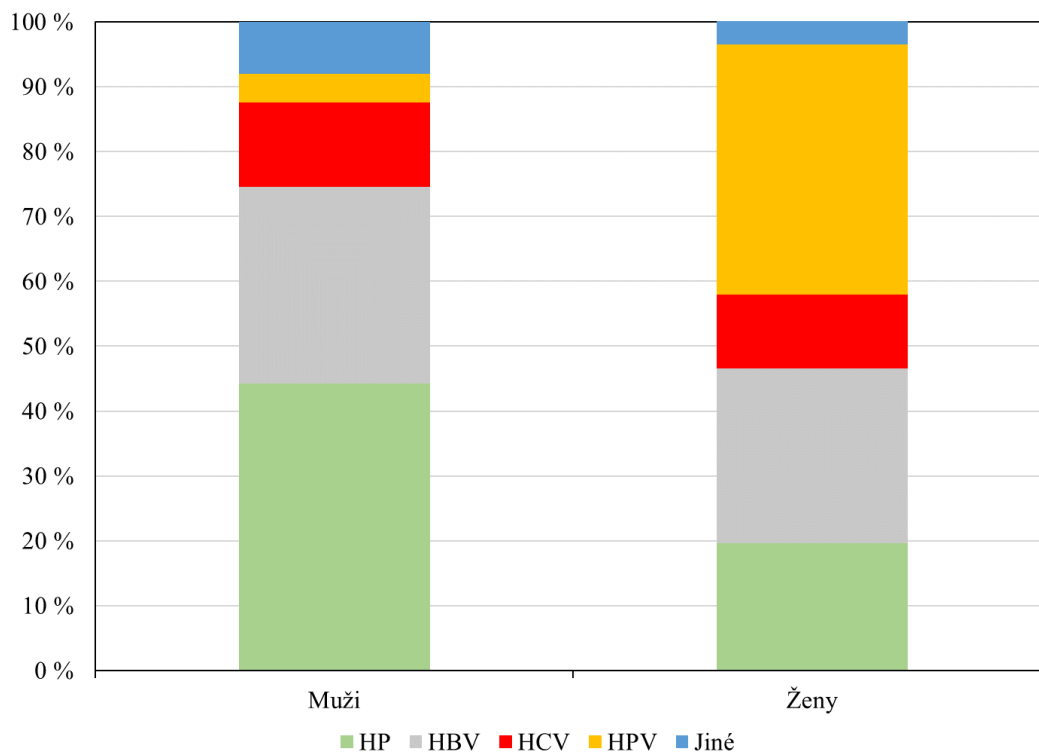
Čína je dle odhadovaných podílů jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných nádorových onemocnění velmi specifickou zemí – typická je pro ni vysoká participace HP a virů hepatitid (HBV, HCV) na vzniku zhoubných novotvarů. Naopak podíl zhoubných nádorových onemocnění zapříčiněných HPV je zde nižší (Plummer a kol. 2016, Xiang a kol. 2011). Huang a kol. (2015) však považují HP a viry obou hepatitid za nejvýznamnější karcinogenní infekční agens u mužů v celé Asii (obrázek 10). Toto tvrzení je možné doložit rovněž například závěry Shin a kol. (2011), kteří odhadli podíl HP na vzniku zhoubných nádorových onemocnění způsobených karcinogenními infekčními agens u korejských mužů až na 61 %. Ačkoliv je HPV podle Huang a kol. (2015) nejrizikovějším karcinogenním infekčním agens asijských žen, tak jeho populační atributivní frakce na vzniku zhoubných nádorových onemocnění není oproti virům hepatitid či HP u žen výrazně vyšší (obrázek 10). Z pohledu populační atributivní frakce jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů je tak možné tvrdit, že východní a jihovýchodní Asie je výrazně specificky odlišná od zbytku světa. HP je v tomto světovém regionu nejvýznamnější karcinogenní infekční agens. Pro region je rovněž typický vysoký vliv virů hepatitid a nižší vliv HPV na vznik zhoubných nádorových onemocnění.

Obrázek 9: Podíl zhoubných novotvarů způsobených karcinogenními infekčními agens, muži a ženy, vybrané státy Asie, rok 2012



Zdroj dat: Huang a kol. (2015), vlastní zpracování.

Obrázek 10: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, populační atributivní frakce, muži a ženy, Asie, rok 2012



Zdroj dat: Huang a kol. (2015), vlastní zpracování.

Pro nejméně vyspělé země je charakteristický významný podíl HHV–8 na vzniku zhoubných nádorových onemocnění. Tento herpesvirus nepatří v regionu nejméně vyspělých zemí mezi karcinogenní infekční agens, jejichž vliv na vznik zhoubných nádorových onemocnění by mohl být zanedbáván. Důvodem je významné rozšíření HIV mezi obyvateli těchto zemí, který nepřímo souvisí s rozvojem Kaposiho sarkomů (viz kapitola 2). Ty se v tomto regionu nejčastěji vyskytují u obyvatel Afriky mladších 50 let a jsou jedním z hlavních zájmů afrických zdravotnických systémů (Plummer a kol. 2016) a programů eradikace (Galukande a kol. 2017).

5.3 Vyspělé země

Odborná literatura, zabývající se vlivem karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů ve vyspělých zemích, potvrzuje, že karcinogenní infekční agens způsobují v této části světa poměrně nízký podíl zhoubných novotvarů. Předpokládá se, že v nejvyspělejších zemích Evropy je možné k působení karcinogenních infekčních agens přisuzovat vznik maximálně 5 % zhoubných novotvarů (Antonsson a kol. 2015, Parkin 2011, Shield a kol. 2018, van Lier a kol. 2008).

Konkrétní odhadované podíly tohoto vlivu jsou pro vyspělé země, ve kterých analýza již v minulosti proběhla, uvedeny v tabulce 11. Nejvyšší vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů je ze všech čtyř uvedených zemí zaznamenán ve Francii, kde je možné k jejich působení vztáhnout přibližně 4,1 % zhoubných nádorových onemocnění (Shield a kol. 2018). Naopak nejnižší vliv odhadla australská studie – její autoři připisují karcinogenním infekčním agens vznik jen cca 2,9 % zhoubných novotvarů (Antonsson a kol. 2015).

Tabulka 11: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, populační atributivní frakce, muži a ženy, vybrané země Evropy

Země	Analyzovaný rok	Autoři	PAF
Francie	2015	Shield a kol. (2018)	4,1 %
Velká Británie	2010	Parkin (2011)	3,1 %
Nizozemsko	2003	van Lier a kol. (2008)	3,5 %
Austrálie	2010	Antonsson kol. (2015)	2,9 %

Zdroj dat: Antonsson a kol. (2015), Parkin (2011), Shield a kol. (2018), Lier a kol. (2008).

Výsledky těchto 4 studií nejsou mezi sebou plně srovnatelné – stejně jako tomu je u dosud vydaných globálních analýz. Liší se například metodikou, vymezením zhoubných novotvarů i jednotlivých karcinogenních infekčních agens nebo výsledky odhadovaných dílčích populačních atributivních frakcí (tabulka 12). Britská studie (Parkin 2011) například vůbec neuvádí podstatnou hodnotu vlivu karcinogenní bakterie HP na vznik zhoubného nádorového onemocnění žaludku. Antosson a kol. (2015) tuto hodnotu uvádějí, avšak oproti francouzské či nizozemské studii je o několik desítek procentních bodů nižší. Rozdíly odhadovaných populačních atributivních frakcí mají vliv na celkový odhad počtu zhoubných novotvarů, jejichž vznik lze vztáhnout k působení karcinogenních infekčních agens. Z tohoto důvodu je pravděpodobně populační atributivní frakce v Austrálii a Velké Británii nižší. Shodu napříč uvedenými studiemi lze však nalézt v případě zhoubného nádorového onemocnění děložního hrdla, za jehož původce je ve všech případech považován HPV (PAF = 100 %).

Porovnatelné výsledky vlivu karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů nabízí odhady de Martel a kol. (2020), kteří odhadují hodnotu populační atributivní frakce a věkově standardizované míry incidence (přepočtenou na 100 tisíc obyvatel) pro všechny země světa za rok 2018. Jedná se o přelomovou publikaci, jejíž odhady umožňují porovnávat problematiku vlivu karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných nádorových onemocnění v jednotlivých zemích světa.

Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů je v jednotlivých evropských zemích, resp. regionech značně diferencovaný. Podíl jimi způsobených zhoubných nádorových onemocnění narůstá postupně směrem od západu k východu i směrem ze severu na jih (západovýchodní a severojižní gradient).

Nejnižší vliv se předpokládá v zemích na severu a západě kontinentu, zejména pak ve Finsku, Švédsku, Norsku a Nizozemsku. Hodnota populační atributivní frakce v těchto čtyř zemích dosahuje hodnoty do 3,5 % (obrázek 11). Zhoubná nádorová onemocnění spjatá s působením karcinogenních infekčních agens v regionu severní a západní Evropy vzniknou pravděpodobně u méně než 15 obyvatel ze 100 tisíc (obrázek 12).

**Tabulka 12: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů
populační atributivní frakce, muži a ženy, vybrané země**

Zhoubný novotvar	Karcinogenní infekční agens	Pohlaví	Austrálie	Francie	Nizozemí	Velká Británie
Nosohltan	EBV	NR	87,0 %	87,5 %	90 %	neuvedeno
Hodgkinův lymfom	EBV	NR	31,5 %	29,6 %	20–70 %	neuvedeno
Žaludek	HP	Muži	32,9 %	89,0 %	74,0 %	neuvedeno
		Ženy	38,5 %			
Játra	HBV/ HCV ⁴⁹	NR	34,4 %	25,7 %	43,2 %	neuvedeno
Ne-Hodgkinův lymfom	HCV ⁵⁰	Muži	3,9 %	1,0 %	neuvedeno	neuvedeno
		Ženy	3,2 %	1,1 %		
Kaposiho sarkom	KSHV	NR	100 %	100 %	100,0 %	neuvedeno
Dutina ústní	HPV	NR	6,8 %	4,0 %	3,0 %	8,0 %
Hltan	HPV	NR	39,8 %	34,2 %	39,0 %	14,1 %
Hrtan	HPV	NR	neuvedeno	4,0 %	neuvedeno	10,6 %
Řitní otvor	HPV	Muži	74,9 %	91,3 %	90 %	90,0 %
		Ženy	90,8 %			
Vagína	HPV	Ženy	69,9 %	23,0 %	40,0 %	62,5 %
Vulva	HPV	Ženy	40,4 %			40,0 %
Penis	HPV	Muži	45,4 %	26,8 %	40,0 %	40,0 %
Děložní hrdlo	HPV	Ženy	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Poznámka: NR = pohlaví nerozlišeno.

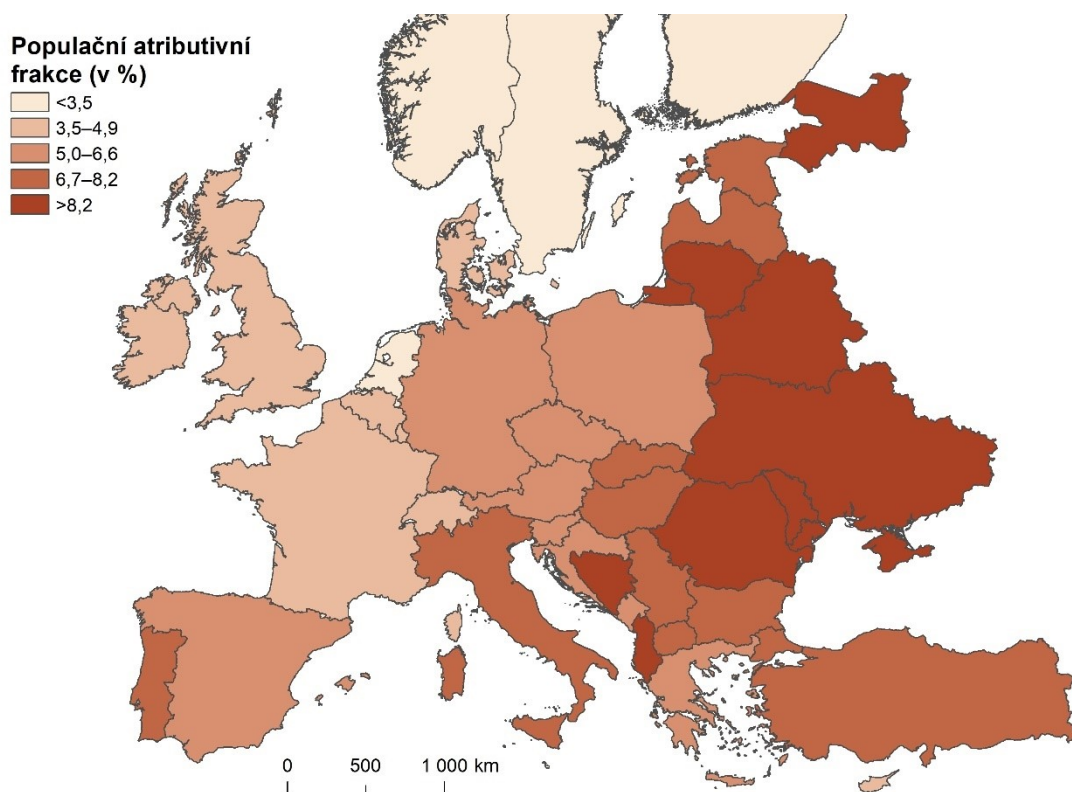
Zdroj dat: Antosson a kol. (2015), Parkin (2011), Shield a kol. (2018), van Lier a kol (2008).

⁴⁹ Shield a kol. (2018) uvádějí, že zhoubný novotvar jater je z 25,7 % způsoben infekcemi, z toho 7,6 % virem žloutenky typu B a z 18,1 % virem žloutenky typu C.

⁵⁰ Podle Antosson a kol. (2015) mají vliv na vznik Ne-Hodgkinova lymfomu kromě viru žloutenky typu C rovněž tyto infekce: HP, EBV, HIV.

Region jižní a střední Evropy vykazuje oproti severu a západu kontinentu vyšší vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění (obrázek 11 a obrázek 12) – zde je patrný výše zmíněný západovýchodní i severojižní gradient. Hodnota populační atributivní frakce pro Česko v roce 2018 je odhadována na 5,4 %. Zhoubné novotvary způsobené karcinogenními infekčními agens v Česku v roce 2018 vznikají přibližně u 16,8 obyvatel ze 100 tisíc (de Martel a kol. 2020).

Obrázek 11: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, populační atributivní frakce, muži a ženy, Evropa, rok 2018

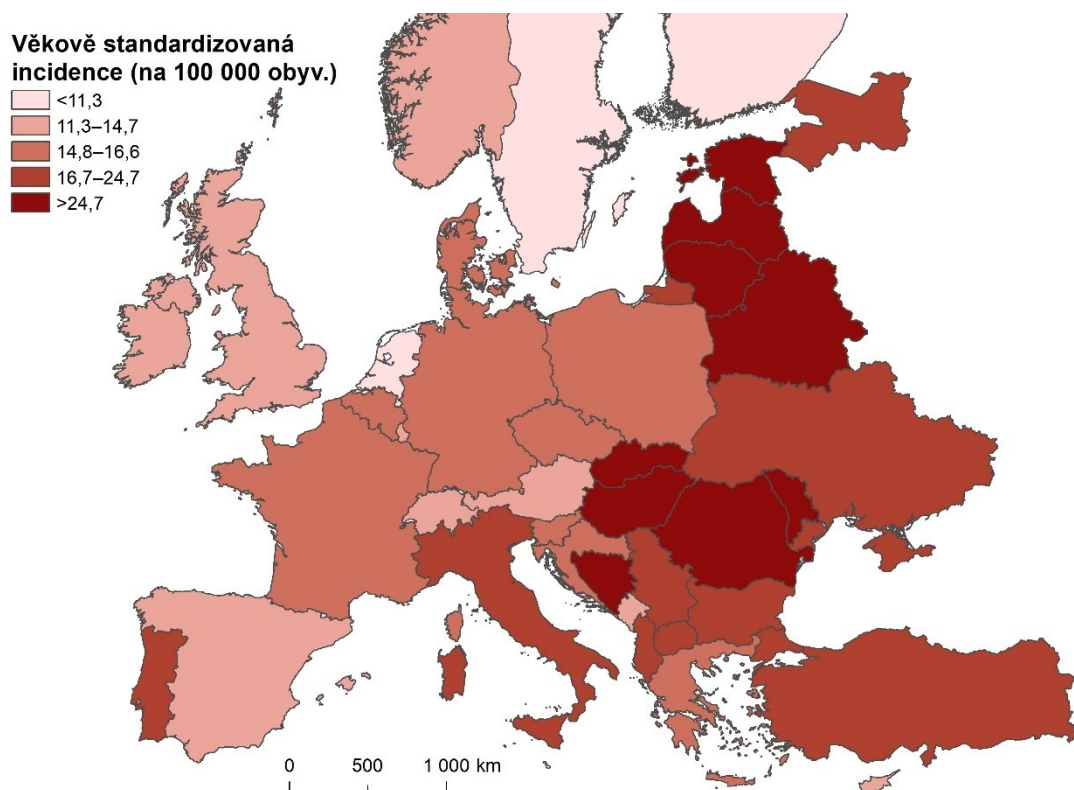


Zdroj dat: de Martel a kol. (2020), IARC (2021), vlastní zpracování.

V zemích východní Evropy je vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů z celé Evropy nejvyšší (západovýchodní gradient). Jedná se o region, který v současném postsocialistickém období oproti jiným evropským regionům zaostává například v prevenci zhoubných novotvarů. Screeningové programy zhoubného novotvaru děložního hrdla ani očkovací strategie proti HPV nejsou v těchto zemích dostatečně rozvinuté a nedochází zde tak k poklesu incidence zhoubných novotvarů (Samson a kol. 2016). Vyšší hodnoty populační atributivní frakce nebo standardizované míry incidence vykazují rovněž i země jihovýchodní Evropy (Rumunsko, Bulharsko, Bosna a Hercegovina) a nové země severní Evropy (pobaltské státy).

Česko si ze všech států bývalého východního bloku vede v současné době v boji proti vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění nejlépe. Hodnota populační atributivní frakce i věkově standardizované míry incidence je ze všech postsocialistických zemí střední a východní Evropy v Česku nejnižší. Hodnoty obou sledovaných ukazatelů jsou bližší vyspělým evropským zemím a řazení Česka některými autory (např. de Martel a kol. 2020) do unitárního regionu středovýchodní Evropy tak není správným řešením.

Obrázek 12: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, věkově standardizovaná míra incidence, muži a ženy, Evropa, rok 2018



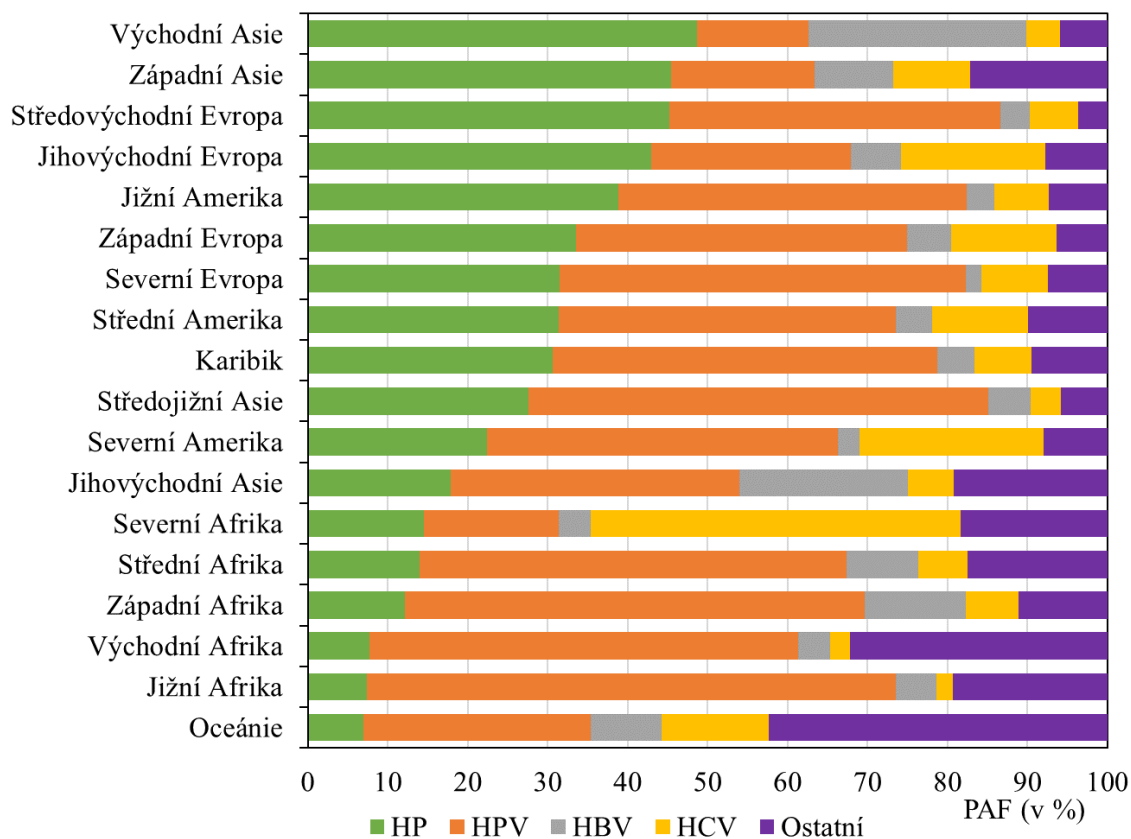
Poznámka: Světový standard (jedná se o ASR–W z roku 1960).

Zdroj dat: de Martel a kol. (2020), IARC (2021), vlastní zpracování.

Ve vyspělých zemích je největší podíl zhoubných novotvarů zapříčiněných působením karcinogenních infekčních agens možné přičítat působení HPV a HP, přičemž jejich podíly jsou vyrovnanější než ve zbytku světa (obrázek 13). V tomto světovém regionu způsobí HPV a HP dohromady pravděpodobně více než 75 % zhoubných nádorových onemocnění, jejichž vznik je možný přisoudit k působení karcinogenních infekčních agens. Oproti méně vyspělým zemím jsou v nich nižší podíly HBV nebo HCV na vzniku zhoubných novotvarů (obrázek 13). Za ukazatel vyspělosti lze rovněž považovat

nízký podíl zhoubných nádorových onemocnění atributivních k působení ostatních karcinogenních infekčních agens – KSHV, EBV, HTLV-1 (obrázek 13).

Obrázek 13: Podíly případů zhoubných novotvarů atributivních k působení jednotlivých karcinogenních infekčních agens, muži a ženy, svět, rok 2018



Zdroj dat: de Martel a kol. (2020), IARC (2021), vlastní zpracování.

6. Analýza vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018

Tato kapitola je analytickou částí práce. Jejím cílem je využitím metody populační atributivní frakce odhadnout, jaký podíl zhoubných nádorových onemocnění vzniklých v Česku v roce 2018 bylo možné vkládat do kontextu s působením karcinogenních infekčních agens. Kapitola rovněž poskytuje podklady potřebné k zodpovězení stanovených výzkumných otázek, diskusi pracovních hypotéz a naplnění cílů této diplomové práce. V závěru kapitoly je pomocí metody populační atributivní frakce a věkově standardizované míry incidence nastíněn odhadovaný vývoj vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění v Česku mezi rokem 1978 a 2018.

V roce 2018 bylo v Česku nově diagnostikováno více než 87 tisíc zhoubných novotvarů – z toho více než 46 tisíc u mužů a více než 40 tisíc u žen (tabulka 13). Nově bylo v tomto roce diagnostikováno téměř 7,5 tisíce zhoubných novotvarů, jejichž příčinou mohlo být působení karcinogenních infekčních agens. Využitím metody populační atributivní frakce bylo možné v Česku v roce 2018 označit za zhoubná nádorová onemocnění způsobená karcinogenními infekčními agens více než 3,5 tisíce zhoubných novotvarů – přibližně 1,7 tisíce u mužů a téměř 1,9 tisíce u žen (tabulka 13). Absolutně nejčastějším zhoubným novotvarem, který karcinogenní infekční agens v Česku v roce 2018 způsobila byl zhoubný novotvar žaludku, následovaný zhoubným novotvarem děložního hrdla a jater.

U mužů bylo z tohoto pohledu nejčastější zhoubné nádorové onemocnění žaludku, jater a mandle, přičemž u žen zcela jasně dominoval zhoubný novotvar děložního hrdla, následovaný zhoubným novotvarem žaludku a jater. Celkově způsobila karcinogenní infekční agens v Česku v roce 2018 přibližně 4,1 % zhoubných nádorových onemocnění. Podíl takto vzniklých zhoubných novotvarů byl nižší u mužů (3,6 %) a naopak vyšší u žen (4,7 %). Rozdíl byl zapříčiněn zejména nemožností vzniku zhoubného nádorového onemocnění děložního hrdla u mužů, u nichž byl tak vliv HPV na vznik zhoubných novotvarů výrazně nižší než u žen (obrázek 14).

Tabulka 13: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, populační atributivní frakce, muži a ženy, Česko, rok 2018

Zhoubný novotvar	Incidence muži	Incidence ženy	Incidence celkem	ATR muži	ATR ženy	ATR celkem
Děložního hrdla		734	734		734	734
Pochvy		61	61		48	48
Vulvy		224	224		45	45
Penisu	119		119	61		61
Řiti a řitního kanálu	50	114	164	50	114	164
Dutiny ústní	389	197	586	17	8	25
Hltanu	57	19	76	29	10	39
Kořene jazyka	110	31	141	55	16	71
Mandle	319	127	446	160	64	224
Hrtanu	388	60	448	18	3	21
Nosohltanu	35	17	52	28	14	42
Žaludku	812	544	1 356	723	484	1207
Jater	629	332	961	377	199	576
Hodgkinův lymfom	149	106	255	54	38	92
Ne–Hodgkinův lymfom	873	837	1 710	115	110	225
Kaposiho sarkom	6	2	8	6	2	8
Burkittův lymfom	12	5	17	2	1	3
Lymfom z dospělých T buněk	3	2	5	3	2	5
Celkem	3 951	3 412	7 363	1 698	1 892	3 590
Celkem (C00–C97)	46 739	40 622	87 361			
PAF (v %)				3,6	4,7	4,1

Poznámky:

ATR = Odhadovaný počet zhoubných novotvarů způsobených karcinogenními infekčními agens.

PAF = Odhadovaný podíl zhoubných novotvarů způsobených karcinogenními infekčními agens.

Celkem (C00–C97) = Počet nově diagnostikovaných zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018.

Zdroj dat: ÚZIS ČR (2021), vlastní zpracování.

Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění v průběhu života stejný. Ačkoliv s narůstajícím věkem narůstá absolutní počet zhoubných novotvarů, jejichž vznik souvisí s jejich působením, tak podíl jimi vzniklých zhoubných novotvarů s narůstajícím věkem klesá. Významnou proměnnou v tomto trendu je celkový počet všech zhoubných novotvarů v daných věkových skupinách, které jsou v mladším věku vzácnější než ve stáří (tabulka 14).

Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění byl v Česku v roce 2018 z tohoto důvodu zřetelnější zejména u žen ve věku mezi 25 a 39 lety, kdy hodnota PAF byla vyšší než 10 %. Maximální hodnota PAF byla zjištěna ve věkové skupině žen mezi 25 a 29 lety. V této skupině způsobila karcinogenní infekční agens odhadem více než 16 % všech zhoubných novotvarů (tabulka 14). Oscilaci kolem 16 % způsobil především HPV, který byl zodpovědný za vznik zhoubného nádorového onemocnění děložního hrdla.

Ze všech zhoubných novotvarů, které byly v Česku v roce 2018 způsobeny karcinogenními infekčními agens, bylo 39,9 % z nich způsobeno HPV (obrázek 14). HPV byl v Česku v roce 2018 nejvýznamnější karcinogenní infekční agens české populace, které způsobilo více než 1,5 % všech zhoubných novotvarů. Z tohoto důvodu je nutné považovat prevenci (screening děložního hrdla) a snahy o eradikaci HPV (očkováním) za velmi klíčové ve snahách o snížení vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku. Druhé nejrizikovější karcinogenní infekční agens byla v Česku v roce 2018 bakterie HP, následovaná HCV a HBV. EBV, HTLV-1 nebo KSHV zapříčinily v Česku v roce 2018 zhoubné novotvary pouze vzácně (obrázek 14).

U mužů byla v Česku v roce 2018 nejrizikovějším karcinogenním infekčním agens bakterie HP, která u tohoto pohlaví způsobila ze všech zhoubných novotvarů, jejichž vznik je možný dávat do souvislosti s působením karcinogenních infekčních agens, přibližně 44,6 % zhoubných novotvarů (obrázek 14). HPV tak nebyl pro muže v Česku v roce 2018 nejrizikovější karcinogenní infekční agens. Jeho význam byl na vzniku zhoubných novotvarů u mužů téměř stejný jako význam HCV (obrázek 14).

U žen byl v Česku v roce 2018 naopak HPV stěžejní karcinogenní infekční agens, které u nich způsobilo více než 2,5 % všech zhoubných nádorových onemocnění. Ze všech zhoubných novotvarů, jejichž vznik byl možný v Česku v roce 2018 přikládat vlivu karcinogenních infekčních agens, způsobil HPV u žen 55,1 % zhoubných nádorových onemocnění (obrázek 14). Vliv HP nebo virů hepatitid na vznik zhoubných novotvarů byl u žen nižší než u mužů.

Tabulka 14: Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, populační atributivní frakce, muži a ženy, věkové skupiny, Česko, rok 2018

Věková skupina	I muži	I ženy	I celkem	ATR muži	ATR ženy	ATR celkem	PAF muži (v %)	PAF ženy (v %)	PAF celkem (v %)
0–4	22	10	32	1	0	1	2,7	0,0	2,5
5–9	13	7	20	1	0	1	3,8	0,0	2,5
10–14	24	14	38	1	1	2	5,2	0,9	3,6
15–19	37	47	84	3	2	5	8,2	4,7	6,3
20–24	94	88	182	7	7	14	7,2	7,7	7,5
25–29	175	204	379	5	33	38	3,1	16,4	10,3
30–34	238	401	639	10	58	68	4,3	14,4	10,6
35–39	403	724	1 127	17	83	100	4,2	11,3	8,8
40–44	719	1 314	2 033	37	124	161	5,1	9,4	7,9
45–49	1 146	1 800	2 946	50	127	177	4,4	7,1	6,0
50–54	2 030	2 170	4 200	100	118	218	4,9	5,5	5,2
55–59	2 910	2 579	5 489	147	148	295	5,1	5,7	5,4
60–64	5 636	4 337	9 973	236	205	441	4,2	4,7	4,4
65–69	8 588	6 032	14 620	320	242	562	3,7	4,0	3,9
70–74	9 589	7 060	16 649	318	253	571	3,3	3,6	3,4
75–79	7 090	5 484	12 574	227	206	433	3,2	3,8	3,4
80–84	4 513	4 144	8 657	135	135	270	3,0	3,3	3,1
85+	3 512	4 207	7 719	83	150	233	2,3	3,6	3,0
Celkem	46 739	40 622	87 361	1 698	1 892	3 590	3,6	4,7	4,1

Poznámky:

I = Incidence nově diagnostikovaných zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018 (C00–C97).

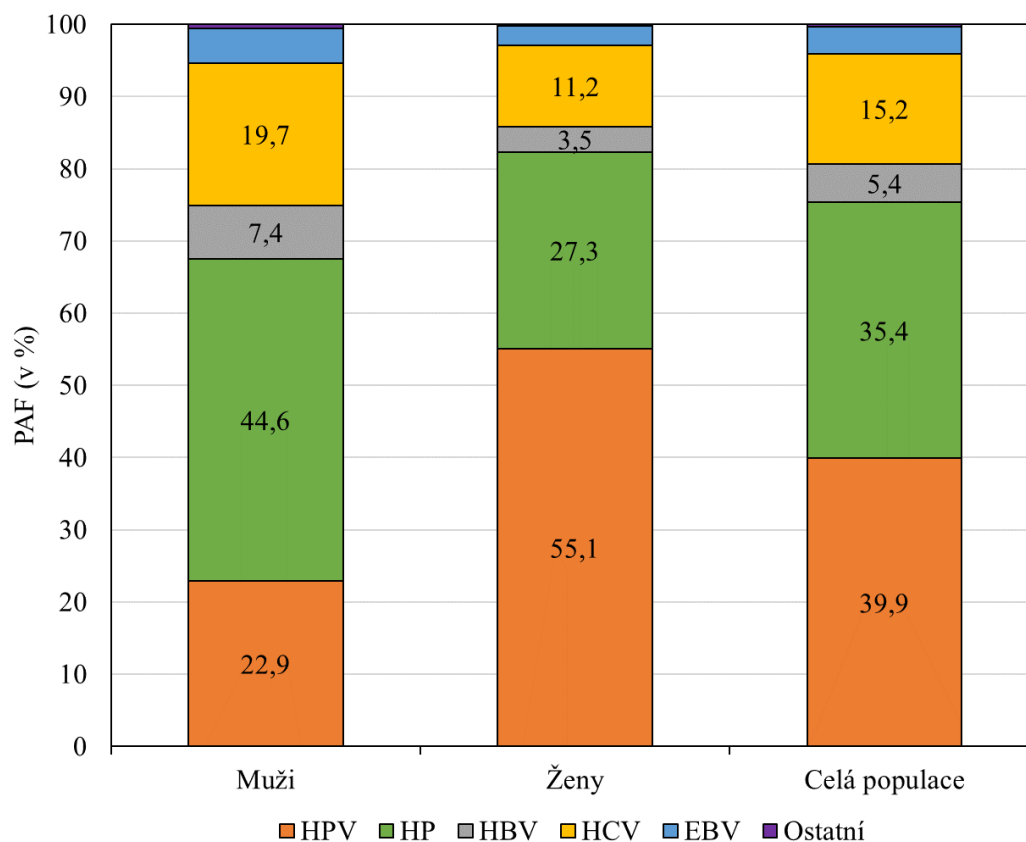
ATR = Odhadovaný počet zhoubných novotvarů způsobených karcinogenními infekčními agens.

PAF = Odhadovaný podíl zhoubných novotvarů způsobených karcinogenními infekčními agens.

Hodnoty odhadovaného počtu zhoubných novotvarů způsobených karcinogenními infekčními agens jsou při nízké četnosti zejména v dětských věkových skupinách (do 15 let) ovlivněny zaokrouhlováním.

Zdroj dat: ÚZIS ČR (2021), vlastní zpracování.

Obrázek 14: Populační atributivní frakce karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů, muži a ženy, Česko, 2018



Poznámky: N jednotlivých skupin = zhoubné novotvary, které byly v Česku v roce 2018 způsobeny karcinogenními infekčními agens.

N muži = 1696.

N ženy = 1891.

N celá populace = 3587.

Zdroj dat: ÚZIS ČR (2021), vlastní zpracování.

Mezi rokem 1978 a 2018 se podíl zhoubných novotvarů, jejichž vznik lze přičíst působení karcinogenních infekčních agens, velmi výrazně snížil (tabulka 15). V roce 1978 jejich působením vzniklo přibližně 12,4 % všech zhoubných nádorových onemocnění. V průběhu uplynulých 40 let se tento podíl snížil na hodnotu 4,1 %. V první polovině sledovaného období (mezi rokem 1978 a 1998) byl pokles výraznější – činil 5,4 procentních bodů. Naopak ve druhé polovině sledovaného období došlo ke zpomalení snižování vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění (pokles o 2,9 procentních bodů). Celkově lze trend snižování vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku mezi rokem 1978 a 2018 považovat za odpovídající celosvětovému vývojovému trendu, resp. zejména

vývojovému trendu vyspělých zemí. Pomocí nových metod primární i sekundární prevence (screening děložního hrdla, očkování) dochází totiž ve vyspělých zemích světa ke snižování vlivu HPV na vznik zhoubných novotvarů (Arbyn a kol. 2020). Vliv na klesající vývojový trend má i snižování prevalence HP (incidence zhoubných novotvarů žaludku) v populaci vyspělých zemí (Balakrishnan a kol. 2017).

Nejvyšší hodnota populační atributivní frakce byla zaznamenána v roce 1978 u žen – činila více než 14,5 %. Pokles vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění byl v Česku u žen v průběhu posledních 40 let výraznější než u mužů. Celkově lze pokles hodnotit jako pozvolný a pravděpodobně nadále pokračující. Pokles vlivu karcinogenních infekčních agens v Česku dokládá i vývoj věkově standardizovaných měr incidence zhoubných novotvarů jimi zapříčiněných. Zatímco v roce 1978 bylo nově diagnostikováno zhoubné nádorové onemocnění zapříčiněné karcinogenními infekčními agens u téměř 60, resp. 30 obyvatel ze 100 tisíc (v závislosti na zvolené standardní populaci), tak v roce 2018 se jednalo o počty přibližně poloviční (tabulka 15). Rozdíly mezi věkově standardizovanou mírou vypočítanou použitím starého standardu (VSMI O) a věkově standardizovanou mírou vypočítanou použitím nového standardu (VSMI N) jsou způsobeny právě zvolenými standardy. Pro interpretaci dat je vhodnější VSMI N, která zohledňuje problematiku demografického stárnutí a je tak přesnější.

Tabulka 15: Vývoj vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů, muži a ženy, Česko, 1978–2018

	1978	1988	1998	2008	2018
PAF muži (v %)	10,5	8,1	5,8	4,4	3,6
PAF ženy (v %)	14,5	11,8	8,2	6,2	4,7
PAF celá populace (v %)	12,4	9,9	7,0	5,3	4,1
VSMI O	29,2	28,0	24,6	21,6	17,4
VSMI N	59,7	56,6	50,3	42,1	34,0

Poznámky:

VSMI O = věkově standardizovaná míra incidence, starý standard WHO z roku 1960
(přepočet na 100 tisíc obyvatel).

VSMI N = věkově standardizovaná míra incidence, nový standard EUROSTATu z roku 2013
(přepočet na 100 tisíc obyvatel).

Zdroj dat: ČSÚ (2021), ÚZIS ČR (2021), vlastní zpracování.

7. Diskuse

Tato kapitola má za cíl odpovědět na výzkumné otázky a posoudit, zdali jsou zjištěné výsledky v souladu s pracovními hypotézami, které byly stanovené v úvodu práce. Stěžejní součástí kapitoly je rovněž diskuse získaných výsledků a kritické zhodnocení práce včetně uvedení jejích silných a slabých stránek.

7.1 Diskuse výzkumných otázek a pracovních hypotéz

1. Výzkumná otázka:

Jaký procentuální podíl zhoubných novotvarů byl v Česku v roce 2018 zapříčiněn působením karcinogenních infekčních agens?

1. Pracovní hypotéza:

Podíl zhoubných novotvarů zapříčiněných karcinogenními infekčními agens v Česku v roce 2018 nepřesáhl 5 %.

V roce 2018 bylo v Česku působením karcinogenních infekčních agens zapříčiněno přibližně 4,1 % zhoubných novotvarů působením karcinogenních infekčních agens. Uvedený podíl plně odpovídá předpokládané hodnotě a není vyšší než 5 %. Z tohoto důvodu jsou tedy zjištěné výsledky v souladu se stanovenou pracovní hypotézou. Celkově je vliv karcinogenních infekčních agens v Česku v roce 2018 nízký, avšak nezanedbatelný. Obzvláště v případě zhoubných novotvarů v ano-genitální oblasti nebo zhoubného nádorových onemocnění žaludku a jater se jedná o stěžejní příčinu vzniku zhoubného novotvaru.

Získanou podílovou hodnotu lze považovat za korektní, avšak nelze ji přijímat bez výhrad a považovat ji za zcela přesnou. Do jejího výpočtu totiž vstupují dílčí PAF jednotlivých zhoubných nádorových onemocnění, jejichž hodnoty se nacházejí v intervalech spolehlivosti s 95% pravděpodobností (příloha 1). Tento fakt se promítá i do odpovědí všech dalších výzkumných otázek.

2. Výzkumná otázka:

Jak lze procentuální podíl zhoubných novotvarů zapříčiněných karcinogenními infekčními agens v Česku v roce 2018 zařadit do celosvětového kontextu vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů?

2. Pracovní hypotéza:

Výsledná procentuální hodnota zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018 vztažených k působení karcinogenních infekčních agens odpovídala nízkým hodnotám, které jsou typické pro vyspělé země.

Nízká výsledná hodnota vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění v Česku v roce 2018 plně odpovídá hodnotám typickým pro vyspělé země světa. Z tohoto důvodů jsou tedy zjištěné výsledky v souladu se stanovenou pracovní hypotézou. Oproti podobným studiím vydaných pro jiné vyspělé země (Antonsson a kol. 2015, Parkin 2011, Shield a kol. 2018, van Lier a kol. 2008) se jedná o nejvyšší odhadovanou hodnotu vlivu karcinogenních agens na vznik zhoubných novotvarů. Nejedná se však o metodicky shodné práce a jejich závěry jsou ovlivněné základními odlišnostmi – například vymezením zhoubných novotvarů, které mohou karcinogenní agens způsobovat, případně dílčími PAF jednotlivých zhoubných nádorových onemocnění. Ve srovnání s výsledky nejnovější globální studie (de Martel a kol. 2020), která odhaduje podíl zhoubných novotvarů zapříčiněných karcinogenními infekčními agens i pro Česko za rok 2018, je výsledná hodnota uvedená v této diplomové práci nižší (5,4 % oproti 4,1 %). Odlišné výsledky je možné vysvětlit například zdrojem dat vstupujících do analýzy – zatímco de Martel a kol. (2020) data incidence vybraných zhoubných nádorových onemocnění získávají z odhadů databáze GLOBOCAN, tak v této diplomové práci byla využita data ÚZIS ČR.

3. Výzkumná otázka:

Jaký byl odhadovaný podíl jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018?

3. Pracovní hypotéza:

Největší podíl na vzniku zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018 měl ze všech karcinogenních infekčních agens HPV.

Nejvýznamnější karcinogenní infekční agens české populace v roce 2018 byl HPV, který měl ze všech karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných nádorových onemocnění největší podíl. Ze všech zhoubných novotvarů způsobených v Česku v roce

2018 karcinogenními infekčními agens způsobil téměř 40 % zhoubných novotvarů. Jeho vysoký vliv na vznik zhoubných novotvarů byl způsobený zejména incidencí zhoubného nádorového onemocnění děložního hrdla a jeho schopností způsobit 9 dalších zhoubných novotvarů. Ze všech zhoubných nádorových onemocnění, jejichž vznik bylo možné dávat do souvislosti s působením karcinogenních infekčních agens bylo právě 20 % případů zhoubným novotvarem děložního hrdla. Druhé nejvýznamnější karcinogenní infekční agens byla bakterie HP, která v české populaci v roce 2018 způsobila více než 35 % zhoubných nádorových onemocnění, která bylo možné dávat do souvislosti s působením karcinogenních infekčních agens. Vliv HCV na vznik zhoubných novotvarů byl nižší než v případě HPV nebo HP. V pomyslném žebříčku významnosti karcinogenních infekčních agens české populace v roce 2018 zaujímal třetí místo – způsobil více než 15 % zhoubných novotvarů. HBV a EBV byla pro českou populaci méně riziková karcinogenní infekční agens – v roce 2018 způsobila přibližně 5,4 % (HBV) a 3,7 % (EBV) zhoubných novotvarů zapříčiněných působením karcinogenních infekčních agens. KSHV a HTLV-1 způsobily v Česku v roce 2018 zhoubná nádorová onemocnění jen ve vzácných případech a jejich vliv na vznik zhoubných novotvarů byl v české populaci jen minimální. Z tohoto důvodu jsou tedy zjištěné výsledky v souladu se stanovenou pracovní hypotézou.

4. Výzkumná otázka:

Jak lze podíl jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných nádorových onemocnění v Česku v roce 2018 zařadit do celosvětového kontextu?

4. Pracovní hypotéza:

Podíly jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných nádorových onemocnění v Česku v roce 2018 odpovídaly podílům typickým pro vyspělé země světa.

V souladu s odbornou literaturou, která se zabývá vlivem karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění z globálního pohledu, lze zjištěné podíly jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018 považovat za odpovídající vyspělým zemím světa (obrázek 13 a obrázek 14). Tvzení je možné podložit zjištěnými výsledky v analytické části práce. Na vzniku zhoubných nádorových onemocnění způsobených karcinogenními infekčními agens se v Česku v roce 2018 dominantně nepodílela bakterie HP. HPV a HP byly v Česku v roce 2018 přibližně stejně významná karcinogenní infekční agens – podíl jimi

způsobených zhoubných novotvarů byl relativně podobný. Podíl virových hepatitid na vzniku zhoubných novotvarů byl v Česku v roce 2018 nízký. EBV, KSHV i HTLV–1 lze považovat v Česku v roce 2018 za nevýznamné karcinogenní infekční agens, což je rovněž v souladu s trendem vyspělých zemí. Z těchto důvodů jsou tedy zjištěné výsledky v souladu se stanovenou pracovní hypotézou.

V rozporu se zahraniční literaturou je však řazení Česka z pohledu zkoumané problematiky v rámci vyspělých zemí do regionu středovýchodní Evropy. Pro tyto země se totiž předpokládá vyšší podíl HP a menší podíl HPV na vzniku zhoubných nádorových onemocnění (de Martel a kol. 2020). HPV a HP způsobily sice v Česku v roce 2018 více než 75 % zhoubných novotvarů zapříčiněných karcinogenními infekčními agens, ale oproti předpokladům de Martel a kol. (2020) byl však v Česku v roce 2018 (dle výsledků této diplomové práce) menší podíl zhoubných novotvarů způsobený HP, a naopak větší podíl zhoubných nádorových onemocnění způsobený HPV a HCV. Z tohoto důvodu je tak Česko v problematice vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění vhodnější řadit mezi země západní Evropy než mezi země středovýchodní Evropy – viz obrázek 13.

Podíly jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů neodpovídaly v Česku v roce 2018 podílům charakteristickým pro země střední a východní Evropy a odpovídaly spíše podílům typickým pro země západní Evropy. Z tohoto důvodu tak lze považovat unitární region středovýchodní Evropy za nevhodný a nereflektující reálné podíly vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku.

5. Výzkumná otázka:

Jaké byly genderové rozdíly v podílu karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018?

5. Pracovní hypotéza:

Karcinogenní infekční agens měla v Česku v roce 2018 vyšší vliv na vznik zhoubných novotvarů u žen.

Vliv karcinogenních infekčních agens se v Česku v roce 2018 mezi muži a ženami zcela zřetelně diferencoval. Vyšší podíl zhoubných novotvarů způsobených karcinogenními infekčními agens byl zaznamenán u žen. Konkrétně způsobila karcinogenní infekční agens v roce 2018 v Česku 4,7 % zhoubných nádorových onemocnění u žen a 3,6 % zhoubných nádorových onemocnění u mužů. Z tohoto důvodu

jsou tedy zjištěné výsledky v souladu se stanovenou pracovní hypotézou. Genderový rozdíl byl způsoben zejména vysokým vlivem HPV na vznik zhoubných novotvarů u žen – HPV patří mezi nejvýznamnější karcinogenní infekční agens. Na rozdíl od žen, nejvýznamnější karcinogenním infekčním agens u mužů byla bakterie HP.

6. Výzkumná otázka:

V jakých věkových skupinách s ohledem na pohlaví byl vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018 nejvýznamnější?

6. Pracovní hypotéza:

Karcinogenní infekční agens způsobila v Česku v roce 2018 podílově nejvíce zhoubných novotvarů u mužů, a především u žen v mladším produktivním věku (mezi 25 a 39 lety).

Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů je průběhu života velmi diferencovaný. Nejvíce zhoubných nádorových onemocnění v absolutních číslech způsobují v raném důchodovém věku (mezi 65 a 74 lety). Podílově nejvíce zhoubných nádorových onemocnění lze však za výsledek působení karcinogenních infekčních agens označit v mladších věkových skupinách produktivního věku, kdy je vznik všech zhoubných novotvarů vzácnější a vliv karcinogenních infekčních agens je tímto zřetelnější. Nejvyšší hodnota populační atributivní frakce (16,4 %) byla zaznamenána u žen ve věku mezi 25 a 29 lety. Nad 10 % se u žen hodnota populační atributivní frakce pohybovala i ve věkových skupinách mezi 30 a 39 lety. U mužů hodnota populační atributivní frakce nepřesáhla 10 % v žádné věkové skupině. Ani v mladším produktivním věku nebyly u mužů zaznamenány výrazně vyšší hodnoty populační atributivní frakce. Z tohoto důvodu jsou tedy zjištěné výsledky v souladu se stanovenou pracovní hypotézou pouze částečně – vyšší hodnoty populačních atributivních frakcí vyšly v mladším produktivním věku (mezi 25 a 39 lety) pouze u žen.

7. Výzkumná otázka:

Jak se proměnil vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění v Česku mezi rokem 1978 a 2018?

7. Pracovní hypotéza:

Mezi rokem 1978 a 2018 došlo v Česku k poklesu počtu zhoubných nádorových onemocnění, jejichž vznik lze přičítat vlivu karcinogenních infekčních agens.

Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů se mezi rokem 1978 a 2018 postupně snižoval. Jednalo se o trend, který byl plně v souladu s globálním vývojem, resp. s vývojem ve vyspělých zemích, ve kterých se snižoval především vliv HPV a HP na vznik zhoubných nádorových onemocnění. Pokles byl od roku 1978 plynulý, avšak v posledních 20 letech nebyl tak intenzivní, jako tomu bylo v prvních 20 letech sledovaného období. K intenzivnějšímu poklesu vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů došlo v uplynulých 40 letech u žen.

Je otázkou, nakolik je však možné odhadované dílčí PAF stanovených dle poznatků de Martel a kol. (2020) uplatňovat retrospektivně až do období 70. let 20. století. Ačkoliv vypočítané odhady nejsou zcela přesné a nemohou poskytnout bezvýhradné hodnoty, tak vývojový trend objektivně zachycují. Z tohoto důvodu jsou tedy zjištěné výsledky v souladu se stanovenou pracovní hypotézou.

7.2 Kritické zhodnocení práce

Největším limitem této diplomové práce je nemožnost stanovit přesné a bezvýhradné závěry. Jejím cílem totiž bylo odhadnout nejlepším možným způsobem vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018. Úskalí zvolené metody populační atributivní frakce spočívá zejména v převzetí dílčích populačních atributivních frakcí jednotlivých zhoubných novotvarů, které se v čase mění a není možné je považovat za zcela přesné. Pro analýzu vztahu karcinogenních infekčních agens a vzniku zhoubných nádorových onemocnění v roce 2018 jsou však vybrané dílčí PAF nejvhodnější, protože jsou nejaktuálnější. Zvolení jiných dílčích populačních atributivních frakcí by mělo za následek rozdílné výsledky a závěry práce. Výsledky by se však neměly odlišovat významným způsobem. Je nutné zohlednit fakt, že Česko je součástí vyspělého světa, a proto je zde vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění považován za relativně nízký.

Naopak silnou stránkou této diplomové práce je použití relevantních datových zdrojů a odhadnutí vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v relativně nedávném roce. Předností je kromě její aktuálnosti i její výjimečnost, protože podobná analýza nebyla v Česku prozatím uskutečněna. Práce tedy svým zaměřením přináší nové a dosud nepoznané podstatné závěry.

8. Závěr

Hlavním cílem této diplomové práce byla analýza vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů v Česku v roce 2018 (včetně diferenciací mezi pohlavími, věkovými skupinami a vývoje v čase). Práce měla rovněž za cíl analyzovat podíl jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných nádorových onemocnění v Česku v roce 2018. Podstatným cílem bylo rovněž zjištěné výsledky za Česko zasadit nejen do celosvětového kontextu vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění, ale zejména porovnat je s výsledky národních studií nejvyspělejších zemí světa, v nichž byla podobná analýza již v minulosti provedena. Pro naplnění cílů práce bylo stanoveno celkem 7 výzkumných otázek a 7 pracovních hypotéz. Odpovědi na výzkumné otázky přinesly stěžejní a podstatné závěry a naplnily tak předpokládaná očekávání.

Vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů byl v Česku v roce 2018 nízký. Jejich působení bylo možné přisoudit vznik 4,1 % zhoubných novotvarů. Výsledná odhadnutá hodnota byla nižší než 5 % a přibližovala se výsledkům studií analyzujících vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů ve Francii (4,1 %), Velké Británii (3,1 %), Nizozemsku (3,5 %) nebo v Austrálii (2,9 %). Z tohoto závěru tedy vyplývá, že Česko je možné v globálním kontextu zkoumané problematiky zařadit mezi nejvyspělejší země světa, v nichž je vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění oproti zemím méně vyspělým nebo rozvojovým výrazně nižší. Zahraničními autory běžně přijímaný region středovýchodní Evropy (jehož je Česko součástí) není dle vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů plně vystihující – zejména v zemích východní Evropy je podíl zhoubných novotvarů zapříčiněných působením karcinogenními infekčními agens výrazně vyšší než v Česku. Tento geograficky rozsáhlý region není totiž homogenní z hlediska incidence klíčových zhoubných novotvarů nebo rozšíření a dostupnosti metod prevence, čímž tedy nereflektuje situaci v Česku, které má z pohledu zkoumané problematiky jednoznačně blíže k zemím západní Evropy. Ze všech

postsocialistických zemí bylo v roce 2018 v Česku způsobeno karcinogenními infekčními agens nejméně zhoubných nádorových onemocnění.

Nejvíce zhoubných novotvarů, jejichž vznik souvisí s působením karcinogenních infekčních agens způsobil v Česku v roce 2018 HPV, který byl zodpovědný za vznik 39,9 % případů onemocnění. Druhým nejvýznamnějším karcinogenním infekčním agens byla v Česku v roce 2018 bakterie HP, která způsobila 35,4 % zhoubných nádorových onemocnění souvisejících s působením karcinogenních infekčních agens. Vliv HCV na vznik zhoubných novotvarů byl nižší než v případě HPV nebo HP. V pomyslném žebříčku rizikovosti karcinogenních infekčních agens české populace v roce 2018 HCV zaujímal třetí místo – způsobil 15,4 % zhoubných novotvarů způsobených karcinogenními infekčními agens. HBV a EBV měly v Česku v roce 2018 nízký vliv na vznik zhoubných nádorových onemocnění a způsobily 5,4 % (HBV) resp. 3,7 % (EBV) ze všech zhoubných novotvarů zapříčiněných působením karcinogenních infekčních agens. Vliv ostatních karcinogenních infekčních agens (KSHV, HIV, HTLV-1) na vznik zhoubných nádorových onemocnění byl v Česku v roce 2018 marginální.

Podíly jednotlivých karcinogenních infekčních agens na vzniku zhoubných novotvarů v Česku odpovídají nejvíce podílům typickým pro země západní Evropy. Od zemí „středovýchodního regionu“ se odlišují zejména nižší incidencí zhoubných novotvarů zapříčiněných HP. I z tohoto důvodu je patrné, že řadit Česko do jednoho regionu se zeměmi východní Evropy není vhodné.

V roce 2018 způsobila karcinogenní infekční agens více zhoubných nádorových onemocnění u českých žen než u mužů. Ze všech zhoubných novotvarů způsobila 3,6 % zhoubných nádorových onemocnění u mužů a 4,7 % u žen. Rozdíl je výsledkem zejména vyšší incidence HPV zapříčiněných zhoubných novotvarů u žen.

V průběhu života není podíl karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných nádorových onemocnění stejný. Ačkoliv způsobují v absolutním měřítku nejvíce zhoubných novotvarů ve stáří, tak vypočítané PAF (v %) pro jednotlivé věkové skupiny poukazují na zajímavý trend. Podílově totiž karcinogenní infekční agens způsobila v Česku v roce 2018 nejvíce zhoubných novotvarů zejména v mladších věkových skupinách, přičemž nejvíce zhoubných nádorových onemocnění bylo možné vlivu karcinogenních infekčních agens připsat u žen ve věku mezi 25 a 29 lety (16,4 %). Celkově u osob v produktivním věku bylo z tohoto pohledu zjištěno více zhoubných nádorových onemocnění souvisejících s karcinogenními infekčními agens v porovnání s osobami v seniorském věku. Vysvětlením je vyšší incidence zhoubných novotvarů

v seniorském věku, která souvisí s jinými rizikovými faktory než s působením karcinogenních infekčních agens.

Mezi rokem 1978 a 2018 se podíl zhoubných nádorových onemocnění zapříčiněných působením karcinogenních infekčních agens v Česku snížil, přičemž k výraznějšímu snížení podílu takto vzniklých zhoubných novotvarů došlo u žen. Zatímco v roce 1978 způsobovala karcinogenní infekční agens v populaci přibližně 12 % zhoubných nádorových onemocnění, tak v roce 2018 jejich působením vzniklo méně než 5 % zhoubných novotvarů. Během studovaných 40 let došlo ke zlepšení prevence zhoubných nádorových onemocnění – rozvinutí metody screeningu zhoubného novotvaru děložního hrdla a k vývoji účinných vakcín proti nejrizikovějším typům HPV nebo HBV. V populaci navíc dochází ke snižování prevalence HP.

V budoucích letech lze předpokládat, že vliv karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů bude v Česku nadále klesat. Trend poklesu pravděpodobně nebude strmý, ale pozvolný – naváže na dosavadní vývoj. V průběhu dalších desetiletí se patrně projeví i účinnost metody očkování proti HPV, která je nejvhodnější a nejvíce účinná pro dívky a chlapce bez sexuálních zkušeností. Díky očkování by se v budoucnu mohl přestat šířit HCV – uvedení účinné vakcíny proti tomuto karcinogennímu infekčnímu agens na trh se očekává do deseti let. Otázkou zůstává, jaký bude vliv HP na vznik zhoubných nádorových onemocnění v budoucnosti – riziko lze v tomto ohledu spatřit obzvláště v narůstající rezistenci bakterií vůči antibiotikům.

Zdá se tedy, že lidstvo boj proti karcinogenním infekčním agens prozatím vyhrává a snaží se jejich vliv co nejvíce eradikovat. Jak již bylo ale zmíněno v úvodu diplomové práce, tak tato problematika je vysoce aktuálním tématem a některá infekční agens budou v budoucnosti pravděpodobně nově prohlášena za karcinogenní. Budoucí vývoj vlivu karcinogenních infekčních agens na vznik zhoubných novotvarů tak velmi závisí na vědeckém poznání a účasti populace na metodách prevence.

Seznam použité literatury

- ABADI, A., B., A., KUSTERS, J., G. (2014): Main Bacteriologic Features of *Helicobacter pylori*. In: Buzas, G. M. a kol.: *Helicobacter Pylori: A Worldwide Perspective 2014*. Bentham Science Publishers, Budapešť.
- ADEGOKE, O., KULASINGAM, S., VIRNIG, B. (2012): Cervical Cancer Trends in the United States: A 35-Year Population-Based Analysis. *Journal of Women's Health*, 21, 10, 1031–1037.
- AI SYAH, D., N., SHALLCROSS, L., HAYWARD, A., ALDRIDGE, R., W., HEMMING, S., YATES, S., FERENANDO, G., POSSAS, L., GARBER, E., WATSON, J., M., GERETTI, A., M., MCHUGH, T., D., LIPMAN, M., STORY, A. (2018): Hepatitis C among vulnerable populations: A seroprevalence study of homeless, people who inject drugs and prisoners in London, *Journal of Viral Hepatitis* 25, 11, 1260–1269.
- ALKATOUT, I., SCHUBERT, M., GARBRECHT, N., WEIGEL, M., T., JONAT, W., MUNDHENKE, CH., GÜNTHER V. (2015): Vulvar Cancer: Epidemiology, Clinical Presentation, and Management Options. *International Journal of Women's Health*, 7, 305–313.
- AL MOUSTAFA, A., E., AHMED, H., G., WULF, G., SULTAN, A., A. (2018): Editorial: EBV-Associated Carcinomas: Presence, Role, and Prevention Strategies. *Frontiers in Oncology*, 8, 528, 1–2.
- ALTOBELLI, E., RAPACCHIETTA, L., PROFETA, V., F., FAGNANO, R. (2019): HPV-vaccination and cancer cervical screening in 53 WHO European Countries: An update on prevention programs according to income level. *Cancer Medicine*, 8, 2, 2524–2534.
- ANTONSSON, A., WILSON, L., F., KENDALL, B., J., BAIN, C., J., WHITEMAN, D., C., NEALE, R., E. (2015): Cancers in Australia in 2010 attributable to infectious agents. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 39, 5, 446–451.

- ARBYN, M., WEIDERPASS, E., BRUNI, L., DE SANJOSÉ, S., SARAIYA, M., FERLAY, J., BRAY, F. (2020): Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health*, 8, 2, 191–203
- ASOMBANG, A., W., RAHMAN, R., IBDAH, J., A. (2014): Gastric cancer in Africa: Current management and outcomes. *World Journal of Gastroenterology*, 20, 14, 3875–3879.
- AULT, K., A. (2006): Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections in the Female Genital Tract. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2006, 1-5.
- BAATARKHUU, O., KIM, D., Y., BAT-IREEDUI P., HAN, K., H. (2011): Current Situation of Hepatocellular Carcinoma in Mongolia. *Oncology*, 81, 1, 148–151.
- BAILEY, J., R., BARNES, E., COX, A., L. (2019): Approaches, Progress, and Challenges to Hepatitis C Vaccine Development. *Gastroenterology*, 156, 418–430.
- BALAKRISHNAN, M., GEORGE, R., SHARMA, A., GRAHAM, D., Y. (2017): Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Current Gastroenterology Reports*, 19, 8, 1–19.
- BALFOUR, H., H., DUNMIRE, S., K., HOGQUIST, K., A. (2015): Infectious mononucleosis. *Clinical & Translational Immunology*, 4, 33, 1–7.
- BEKHBOLD, D., BUNGERT, A., BAT-UTZI, P., ENKHBAT, M. (2017): Endemic prevalence of hepatitis B and C in Mongolia: A nationwide survey among Mongolian adults. *Journal of Viral Hepatitis*, 24, 9, 759–767.
- BEIJER, U., WOLF, A., FAZEL, S. (2012): Prevalence of tuberculosis, hepatitis C virus, and HIV in homeless people: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 12, 11, 859–870.
- BERTOLI, H., K., THOMSEN, L., T., IFTNER, T., DEHLENDORFF, C., KJAER, S., K. (2020): Risk of vulvar, vaginal and anal high-grade intraepithelial neoplasia and cancer according to cervical human papillomavirus (HPV) status: A population-based prospective cohort study. *Gynecologic Oncology*, 155, 1, 88–92.
- BHATIA, S., AFANASIEV, O., NGHIEM, P. (2011): Immunobiology of Merkel cell carcinoma: implications for immunotherapy of a polyomavirus-associated cancer. *Current Oncology Reports*, 13, 6, 488–497.

- BLACKARD, J., T., SHATA, T., SHIRE, N., J., SHERMAN, K., E. (2008): Acute Hepatitis C Virus Infection: A Chronic Problem. *Hepatology*, 47, 1, 321–331.
- BOSCH, F., X., BURCHELL, A., N., SCHIFFMAN, M., GIULIANO, A., R., DE SANJOSE, S., BRUNI, L., TORTOLERO LUNA, G., KRUGER KJAER, S., MUÑOZ, N. (2008): Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. *Vaccine*, 26, 10, 1–16.
- BOŠTÍKOVÁ, V., SALAVEC, M., SMETANA, J., CHLÍBEK, R., KAISLEROVÁ, L., PRÁŠIL, P., SLEHA, R., BOŠTÍK, P. (2013): Herpetické infekce s důrazem na jejich projevy u dětí. *Pediatric pro praxi*, 14, 1, 8–12.
- BOUVARD, V., STRAIF, K., GROSSE, Y., LAUBY–SECRETAN, B. (2009): A Review of Human Carcinogens—Part B: Biological Agents. *The Lancet Oncology*, 10, 4, 321–322.
- BRAY, F., GUILLOUX, A., SANKILA, R., PARKIN, D., M. (2002): Practical implications of imposing a new world standard population. *Cancer Causes & Control*, 13, 175–182.
- BRAY, F., FERLAYS, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R., L., TORRE, L., A., JEMAL, A. (2018): Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68, 6, 394–424.
- BRECHOT, C. (1996): Hepatitis B and C viruses and primary liver cancer. *Baillière's Clinical Gastroenterology*, 10, 2, 335–373.
- BURD, E., M. (2003): Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, 16, 1–17.

- BUREŠ, J. DÍTĚ, P., FIXA, B., HEP, A., JIRÁSEK, V., KOCNA, P., KOMÁRKOVÁ, O., KOPÁČOVÁ, M., KREJSEK, J., LEDEČ, J., LOCHMAN, I., LUKÁŠ, K., LUKÁŠ, M., MANDYS, V., MAREŠ, K., MARTÍNEK, J., MAŘATKA, Z., OPLETAL, P., PAPÍK, Z., POSPÍŠIL, V., POZLER, O., REJCHRT, S., SACHSLOVÁ, M., SEDLÁČKOVÁ, M., SEDLOŇ, J., SEIFERT, B., SHONOVÁ, O., ŠPIČÁK, J., ŠVESTKA, T., VOŘÍŠEK, V., VOXOVÁ, B., ZÁDOROVÁ, Z., ZÁVADA, F., ZARORAL, M., ZELENKOVÁ, J. (2004): Infekce *Helicobacter pylori*: Doporučený postup České gastroenterologické společnosti ČSL JEP pro dospělé. Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie, 58, 4, 151–155.
- BUREŠ, J., KOPÁČOVÁ, M., ŠKODOVÁ FENDRICHOVÁ, M., REJCHRT, S. (2011): Epidemiologie *Helicobacter pylori*. Vnitřní lékařství, 57, 12, 993–999.
- CESARMAN, E., DAMANIA, B., KROWN, S., E., MARTIN, J., BOWER, M., WHITBY, D. (2019): Kaposi Sarcoma, Nature Reviews Disease Primers, 5, 1, 1–48.
- CHRYSTOSTOMOU, A., C., STYLIANOU, D., C., CONSTANTINIDOU, A., KOSTRIKIS, L., G. (2018): Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. Viruses, 10, 729, 1–35.
- CORSI, D., J., BOYLE, M., H., LEAR, S., A., CHOW, C., K., TEO, K., K., SUBRAMANIAN, S., V. (2014): Trends in smoking in Canada from 1950 to 2011: progression of the tobacco epidemic according to socioeconomic status and geography. Cancer Causes & Control, 25, 45–57.
- COUGOT, D., NEUVEUT, C., BUENDIA, M., A. (2005): HBV-induced carcinogenesis. Journal of Clinical Virology, 34, 1, 75–78.
- COURSAGET, P., SAMIMI, M., NICOL, J., T., J., GARDAIR, C., TOUZE, A. (2013): Human Merkel cell polyomavirus: virological background and clinical implications. APMIS, 121, 8, 755–769.
- CRAWFORD, D., H., RICKINSON, A., JOHANNESSEN, I. (2014): Cancer Virus – The Story of Epstein-Baer Virus, Oxford University Press, New York.

- DASGUPTA, P., HENSHAW, C., YOULDEN, D., R., CLARK, P., J., AITKEN, J., F.,
BAADE, P., D. (2020): Global Trends in Incidence Rates of Primary Adult Liver
Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*,
10, 2, 1–17.
- DE ANGELIS, R., SANT, M., COLEMAN, M., P., FRANCISCI, S., BAILI, P.,
PIERANNUNZIO, D., TRAMA, A., VISSER, O., BRENNER, H., ARDANAZ, E.,
BIELSKA-LASOTA, M., ENGHOLM, G., NENNECKE, A., SIESLING, S.,
BERRINO, F., CAPOCACCIA, R. (2014): Cancer survival in Europe 1999–2007 by
country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The Lancet
Oncology*, 15, 1, 23–34.
- DE FLORA, S., LA MEASTRA, S. (2015): Epidemiology of cancers of infectious origin
and prevention strategies. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 56, 15–20.
- DE MARTEL, C., FERLAY, J., FRANCESCHI, S., VIGNAT, J., BRAY, F.,
FORMAN, D., PLUMMER, M., (2012): Global burden of cancers attributable to
infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncology*, 13, 607–615.
- DE MARTEL, C., GEORGES, D., BRAY, F., FERLAY, J., CLIFFORD, G., M. (2020):
Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence
analysis. *The Lancet Global Health*, 8, 2, 180–190.
- DE SANJOSÉ, S., BOSCH, F., X., MUÑOZ, N., SHAH, K. (1997): Social differences in
sexual behaviour and cervical cancer. In: Kogevinas, M. a kol.: *Social inequalities and
Cancer*, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 309–317.
- DE SANJOSÉ, S., DIAZ, M., CASTELLSAGUÉ, X., CLIFFORD, G., BRUNI, L.,
MUÑOZ, N., BOSCH, F., X. (2007): Worldwide prevalence and genotype
distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology:
a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 7, 453–459.
- DE SANJOSÉ, S., MBISA, G., PEREZ-ALVAREZ, S., BENAVENTE, Y.,
SUKVIRACH, S., HIEU, N., T., SHIN, H., R., ANH, P., T., H., THOMAS, J.,
LAZCANO, E., MATOS, E., HERRERO, R., MUÑOZ, N., MOLANO, M.,
FRANCESCHI, S., WHITBY, D. (2009): Geographic Variation in the Prevalence of
Kaposi Sarcoma–Associated Herpesvirus and Risk Factors for Transmission. *The
Journal of Infectious Diseases*, 199, 1449–1456.

- DE VUYST, H., CLIFFORD, G., M., NASCIMENTO, M., C., MADELEINE, M., M., FRANCESCHI, S. (2009): Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *Journal of Cancer*, 124, 1626–1636.
- DEHGHANI, B., HASHEMPOUR, T., HASANSHAHI, Z. (2020): Using Immunoinformatics and Structural Approaches to Design a Novel HHV8 Vaccine. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 26, 321–331.
- D'SOUZA, AGRAWAL, Y., HALPERN, J., BODISON, S., GILLISON, M., L. (2009): Oral Sexual Behaviors Associated with Prevalent Oral Human Papillomavirus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 199, 1263–1269.
- DUŠEK, L., MÁJEK, O., MUŽÍK, J., PAVLÍK, T., KOPTÍKOVÁ, J., GREGOR, J. (2014a): Objektivní potřeba a stav nádorové prevence v České republice a v Evropě. *Klinická onkologie*, 27, 2, 7–18.
- DUŠEK, L., MÁJEK, O., BLAHA, M., DANEŠ, J., ZAVORAL, M., SEIFERT, B., DVOŘÁK, V., SKOVAJSOVÁ, M., SUCHÁNEK, Š., JUNG, T., BRZKOVÁ, M., KLIKA, P., KLIMEŠ, D., KOPTÍKOVÁ, J., GREGOR, J. (2014b): Koncepce populačního screeningu v České republice, metodika a první výsledky adresného zvaní občanů do preventivních onkologických programů. *Klinická onkologie*, 27, 2, 59–68.
- DUŠKOVÁ, J., BEKOVÁ, A., DVOŘÁK, V., MÁJEK, O., DUŠEK, L. (2014): Výsledky Národního programu screeningu karcinomu děložního hrdla v České republice. *Klinická onkologie*, 27, 2, 79–86.
- DYRHONOVÁ, M., HAŠKOVÁ, K., VRÁNOVÁ, J., CHLÍBEK, R. (2019): Prevalence of hepatitis C virus infection in adults with the risk factors. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*, 68, 1, 9–14.
- EDLICH, R., F., ARNETTE, J., A., WILLIAMS, F., M. (2000): Global Epidemic of Human T–Cell Lymphotropic Virus Type–I (HTLV–I). *The Journal of Emergency Medicine*, 18, 1, 109–119.
- ELGHARABLY, A., GOMAA, A., I., CROSSEY, M., M., NORSWORTHY, P., J., WAKED, I., TAYLOR-ROBINSON, S., D. (2017): *International Journal of General Medicine*, 10, 1–6.

- EL HAJJ, H., TSUKASAKI, K., CHEMINANT, M., BAZARBACHI, A., WATANABE, T., HERMINE, O. (2020): Novel Treatments of Adult T Cell Leukemia Lymphoma. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1–12.
- FABER, M., T., SAND, F., L., ALBIERI, V., NORRILD, B., KJAER, S., K., VERDOODT, F. (2017): Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *International Journal of Cancer*, 141, 1161–1169.
- FENG, H., SHUSA, M., CHANG, Y. (2008): Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma. *Science*, 319, 1096–1100.
- FERLAY, J., COLOMBET, M., SOERJOMATARAM, I., DYBA, T., RANDI, G., BETTIO, M., GAVIN, A., VISSER, O., BRAY, F. (2018): Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*, 103, 356–387.
- FERLAY, J., COLOMBET, M., SOERJOMATARAM, I., MATHERS, C., PARKIN, D., M., PIÑEROS, M., ZNAOR, A., BRAY, F. (2019): Estimating the global cancer Incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, 144, 1941–1953.
- FILHO, A., M., BRAY, F. (2020): Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth. *Oral Oncology*, 102, 1–8.
- FRANCESCHI, S., PLUMMER, M., CLIFFORD, G., DE SANJOSE, S., BOSCH, X., HERRERO, R., MUÑOZ, N., VACCARELLA, S. (2009): Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *British Journal of Cancer*, 101, 865–870.
- FRAŇKOVÁ, S., URBÁNEK, P., HUSA, P., NĚMEČEK, V., RAZAVI, H., CHLÍBEK, R., RAZAVI-SHEARER, D., ŠPERL, J. (2019): Chronic hepatitis C in the Czech Republic: Forecasting the disease burden. *Central European Journal of Public Health*, 27, 2, 93–98.
- FUNG, J., LAI, C., L., YUEN, M., F. (2009): Hepatitis B and C virus-related carcinogenesis. *Clinical Microbiology and Infection*, 15, 964–970.

- GAHRTON, C., WESTMAN, G., LINDAHL, K., ÖHRN, F., DALGARD, O., LIDMAN, C., NILSSON, L., H., SAID, K., DUBERG, A., S., ALEMAN, S. (2019): Prevalence of Viremic hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection, and vaccination status among prisoners in Stockholm County. *BMC Infectious Diseases*, 19, 1, 1–9.
- GALUKANDE, M., NAKAGGWA, F., BUSISA, E., SEKAVUGA BBAALE, D., NAGADDYA, T., COUTINHO, A. (2017): Long term post PrePex male circumcision outcomes in an urban population in Uganda: a cohort study. *BMC Research Notes*, 10, 522, 1–5.
- GONCALVES, P., H., ULDRICK, T., S., YARCHOAN, R. (2017): HIV-associated Kaposi Sarcoma and Related Diseases. *AIDS*, 31, 14, 1903–1916.
- GÖPFERTO VÁ, D., ŠMERHOVSKÝ, Z. (2015): Výkladový slovník termínů v epidemiologii. Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha.
- GILLISON, M., L., BROUTIAN, T., PICKARD, R., K., L., TONG, Z., XIAO, W., KAHLE, L., GRAUBARD, B., CHATURVEDI, A., K. (2012): Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009–2010. *The Journal of the American Medical Association*, 307, 7, 693–703.
- GRABOVAC, I., SMITH, L., YANG, L., SOYSAL, P., VERONESE, N., ISIK, A., T., FORWOOD, S., JACKSON, S. (2020): The relationship between chronic diseases and number of sexual partners: an exploratory analysis. *BMJ Sexual and Reproductive Health*, 46, 100–107.
- HARTWIG, S., BALDAUF, J., J., DOMINIAK FELDEN, G., SIMONDON, F., ALEMANY, L., DE SANJOSÉ, S., CASTELLSAGUÉ, X. (2015): Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research*, 1, 90–100.
- HENDERSON, D., A. (1987): Principles and lessons from the smallpox eradication programme. *Bulletin of the World Health Organization*, 65, 4, 535–546.
- HUANG, H. HU, X., F., ZHAO, F., H., GARLAND, S., M., BHATLA, N., QIAO, Y., L. (2015): Estimation of Cancer Burden Attributable to Infection in Asia. *International Journal of Epidemiology*, 25, 10, 626–638.

- IARC (1994): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Hepatitis viruses, International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- IARC (1995): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papillomaviruses, International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- IARC (1996): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Immunodeficiency Viruses and Human T-Cell Lymphotropic Viruses, International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- IARC (1997): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus / Human Herpesvirus 8, International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- IARC (2005): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papillomaviruses, International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- IARC (2012): Biological Agents: A review of human carcinogens. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- IARC (2014): Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- IARC (2014b): Malaria and some Polyomaviruses (SV40, BK, JC, and Merkel Cell viruses). International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- JANÍKOVÁ, A. (2017): Ne-Hodgkinovy lymfomy v seniorském věku. Onkologie, 11, 3, 128–133.
- JEMAL, A., CENTER, M., M., DE SANTIS, C., WARD, E., M. (2010): Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 19, 8, 1893–1907.
- KARDANI, K., KHAVARI, A., BOLHASSANI, A. (2018): The Epidemiology of HPV-Related Cancer Types. In: Bolhassani, A. a kol.: HPV Infections: Diagnosis, Prevention and Treatment, Bentham Science Publishers, Teherán.
- KIDD, L., C., CHAING, S., CHIPOLLINI, J., GIULIANO, A., R., SPIESS, P., E., SHARMA, P. (2017): Relationship between human papillomavirus and penile cancer—implications for prevention and treatment. Translational Andrology and Urology, 6, 5, 791–802.

- KIM, S., Y., CHOID., J., CHUNG, J., W. (2015): Antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: Is the end coming? *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 6, 4, 183–198.
- KLEINEROVÁ, J. (2008): Infekční mononukleóza, *Medicína pro praxi*, 5, 10, 372–374.
- KOUTSKY, L. (1997): Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *The American Journal of Medicine*, 102, 5, 3–8.
- KRÜGER, M., PABST, A., M., WALTER, C., SAGHEB, K., GÜNTHER, C., BLATT, S., WEISE, K., AL-NAWAS, B., ZIEBART, T. (2014): The prevalence of human papilloma virus (HPV) infections in oral squamous cell carcinomas: A retrospective analysis of 88 patients and literature overview. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 42, 1506–1514.
- KRUEGER, H., GALLAGHER, R., STUART, G., WILLIAMS D., KERNER, J. (2010): HPV and Other Infectious Agents in Cancer: Opportunities for Prevention and Public Health. Oxford University Press, Inc., New York.
- KURKIN, R. (2018): Na co nejčastěji umíráme my, Evropané, *Statistika a my*, 8, 2, 18–20.
- LEHTINEN, M., BAUSSANO, I., PAAVONEN, J., VÄNSKÄ, S., LILLNER, J. (2019): Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases – scientific basis for global public health policies. *Expert Review of Vaccines*, 18, 2, 153–160.
- LI, N., OUYANG, Y., CHEN, S., PENG, C., HE, C., HONG, J., YANG, X., ZHU, Y., LU, N., H. (2020): Integrative Analysis of Differential lncRNA/mRNA Expression Profiling in *Helicobacter pylori* Infection-Associated Gastric Carcinogenesis. *Frontiers in Microbiology*, 11, 5, 1–14.
- LÓPEZ, N., GARCÉZ-SÁNCHEZ, M., BELÉN PANIZO M., SALAMANCA DE LA CUEVA, I., ARTÉS, M., T., RAMOS, B., COTARELO, M. (2020): HPV knowledge and vaccine acceptance among European adolescents and their parents: a systematic literature review. *Public Health Reviews*, 41, 10, 1–26.
- LUND, J., JENSEN BENDER, W. (2019): Pharmacology Focus: Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Updates. *South Dakota Medicine*, 72, 12, 578–579.

- MAUCORT–BOULCH, D., DE MARTEL, C., FRANCESCHI, S., PLUMMER, M. (2018): Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *International Journal of Cancer*, 142, 12, 2471–2477.
- MALAGON, T., LOUVANTO, K., RAMANAKUMAR, A., V., KOUSHIK, A., COUTLEÉ, F., FRANCO, E., L. (2019): Viral load of human papillomavirus types 16/18/31/33/45 as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia and cancer by age. *Gynecologic Oncology*, 155, 245–253.
- MALÝ, M., NĚMEČEK, V., ZÁKOUCKÁ, H. (2016): Výskyt a šíření HIV/AIDS v České republice v roce 2015. *Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie* (Státní zdravotní ústav, Praha), 25, 9–10.
- MARCUS, E., A., SACHS, G., SCOTT, D., R. (2016): Eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Current Gastroenterology Reports*, 18, 7, 1–15.
- MESRI, E., A., CASERMAN, E., BOSHOF, C. (2010): Kaposi's sarcoma herpesvirus/ Human herpesvirus-8 (KSHV/HHV8), and the oncogenesis of Kaposi's sarcoma. *Nature Reviews Cancer*, 10, 10, 707–719.
- MICALI, G., NASCA, M., R., INNOCENZI, D., SCHWARTZ, R., A. (2006): Penile cancer. *American Academy of Dermatology*, 54, 369–391.
- MIX, J., M., VAN DYNE, E., A., SARAIYA, M., HALLOWELL, B., D., THOMAS, C., C. (2021): Assessing Impact of HPV Vaccination on Cervical Cancer Incidence among Women Aged 15-29 Years in the United States, 1999-2017: An Ecologic Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 30, 1, 30–37.
- MOORE, P., S., CHANG, Y. (2010): Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nature Reviews Cancer*, 10, 12, 878–889.
- MORRIS, B., J., BAILIS, S., A., WISWELL, T., E. (2014): Circumcision Rates in the United States: Rising or Falling? What Effect Might the New Affirmative Pediatric Policy Statement Have? *Mayo Clinic Proceedings*, 89, 5, 677–686.
- MOUKOVÁ, L., FERANEC, R., CHOVANEC, J. (2013): Prekancerózy v gynekologii – děložní hrdlo. *Klinická onkologie*, 26, 49–51.

- NYAMATHI, A., M., DIXON, E., L., ROBBINS, W., SMITH, C., WILEY, D., LEAKE, B., LONGSHORE, D., GELBERG, L. (2002): Risk Factors for Hepatitis C Virus Infection Among Homeless Adults. *Journal of General Internal Medicine*, 17, 2, 134–143.
- NYGARD, M., HANSEN, B., T., DILLNER, J., MUNK, C., ODDSSON, K., TRYGGVADOTTIR, L., HORTLUND, M., LIAW, K., L., DASBACH, E., J., KJAER, S., K. (2014): Targeting Human Papillomavirus to Reduce the Burden of Cervical, Vulvar and Vaginal Cancer and Pre-Invasive Neoplasia: Establishing the Baseline for Surveillance. *PLOS ONE*, 9, 2, 1–9.
- ODUTOLA, M., JEDY-AGBA, E., E., DARENG, E., O., OGA, E., A., IGBINOBA, F., OTU, T., EZEOME, E., A., HASSAN, R., ADEBAMOWO, C., A. (2016): Burden of Cancers Attributable to Infectious Agents in Nigeria: 2012–2014. *Front Oncology*, 6, 216, 1–9.
- PALENCIA, L., ESPELT, A., RODRIGUEZ–SANZ, M., PUIGPINOS, R., PONS–VIGUES, M., PASARIN, M., I., SPADEA, T., KUNST, A., E., BORRELL, C. (2010): Socio-economic inequalities in breast and cervical cancer screening practices in Europe: influence of the type of screening program. *International Journal of Epidemiology*, 39, 757–765.
- PARKIN, D., M. (2006): The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*, 118, 3030–3044.
- PARKIN, D., M. (2011): Cancers attributable to infection in the UK in 2010. *British Journal of Cancer*, 105, 549–556.
- PARIKH, S., BRENNAN, P., BOFFETTA, P. (2003): Meta-Analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *International Journal of Cancer*, 105, 5, 687–691.
- PARSONNET, J. (1995): Bacterial Infection as a Cause of Cancer. *Environmental Health Perspectives*, 103, 8, 263–268.
- PISANI, P., PARKIN, D., M., MUÑOZ, N., FERLAY, J. (1997): Cancer and Infection: Estimates of the Attributable Fraction in 1990. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 6, 6, 387–400.

- PLUMMER, M., DE MARTEL, C., VIGNAT, J., FERLAY, J., BRAY, F.,
FRANCESCHI, S. (2016): Global burden of cancers attributable to infections
in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, 4, 9, 609–616.
- PEIRSON, L., FITZPATRICK LEWIS, D., CILISKA, D., WARREN, R. (2013):
Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic
Reviews Journal*, 2, 35, 1–14.
- PRODGER, J., L., KAUL, R. (2017): The biology of how circumcision reduces HIV
susceptibility: broader implications for the prevention field. *AIDS Research and
Therapy*, 14, 49, 1–5.
- REZENDE, G., R., LAGO, B., V., PUGA, M., A., BANDEIRA, L., M., POMPILIO,
M., A., CASTRO, V., O., L., TANAKA, T., S., CESAR, G., A., OLIVIERA, S., M.,
V., L., YASSUDA, R., T., S., SIMIONATTO, S., WEIS, S., M., S., BASILIO, S.,
F., VRODA, J., MOTTA-CASTRO, A., R., C. (2020): Prevalence, incidence and
associated factors for HBV infection among male and female prisoners in Central
Brazil: A multicenter study. *International Journal of Infectious Diseases*,
96, 298–307.
- RIDDELL, A., JEFFERY SMITH, A., TONG, C., Y., W. (2017): Herpesviruses.
Medicine, 45, 12, 767–771.
- RIEDEL, S. (2005): Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination.
Baylor University Medical Center Proceedings, 18, 21–25.
- RIZVANOV, A., A., ABADI, A., T., B. (2019): *Helicobacter pylori* Infection and
Vaccination: Current Standoff. *BioNanoScience*, 9, 928–929.
- ROBINSON, J., D., ORTEGA, G., CARROL, J., TOWNSEND, A., CARNEGIE, D.,
A., RICE, D., BENNETT, N. (2012): Circumcision in the United States: Where Are
We? *Journal of the National Medical Association*, 104, 9, 455–458.
- ROSSI, P., G., BALDACCHINI, F., RONCO, G. (2014): The possible effects on socio-
economic inequalities of introducing HPV testing as primary test in cervical cancer
screening programs. *Frontiers in Oncology*, 4, 20, 1–11.
- RYCHTAŘÍKOVÁ, J., PAVLÍK, Z., ŠUBRTOVÁ, A. (1986): *Základy demografie*.
Academia, Praha.

- SAFAEIAN, M., SOLOMON, D. (2007): Cervical Cancer Prevention – Cervical Screening: Science in Evolution. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 34, 4, 739–759.
- SAMSON, K., K., HAYNATZKI, G., SOLIMAN, A., S., VALERIANOVA, Z. (2016): Temporal changes in the cervical cancer burden in Bulgaria: Implications for eastern european countries going through transition. *Cancer Epidemiology*, 44, 10, 154–160.
- SARUAR, A., KAMRUL, H., HAMZA, B., M., AKIB, M., K., ZINAT, S., MAHMUD, A., P., FARUK, H. (2019): Predicting and Designing Epitope Ensemble Vaccines against HTLV-1. *Journal of Integrative Bioinformatics*, 16, 4, 1–11.
- SCOTT, N., WILSON, D., P., THOMPSON, A., J., BARNES, E., EL SAYED, M., SCHWARTZ BENZAKEN, A., DRUMMER, H., E., HELLARD, M. (2019): The case for a universal hepatitis C vaccine to achieve hepatitis C elimination. *BMC Medicine*, 17, 175, 1–12.
- SEHNAL, B., VOJÁČKOVÁ, N., DRIÁK, D., KMONÍČKOVÁ, E., VAŇOUSOVÁ, D., MAXOVÁ, K., NEUMANNOVÁ, H., SLÁMA, J. (2014): Předpokládaná účinnost HPV vakcinace v profylaxi nongenitálních karcinomů. *Klinická onkologie*, 27, 4, 239–246.
- SEHNAL, B., PODLEŠÁK, T., KMONÍČKOVÁ, E., NIPČOVÁ, M., DRIÁK, D., SLÁMA, J., ZIKÁM, M. (2018): Anogenitální HPV infekce jako potenciální rizikový faktor orofaryngeálního karcinomu. *Klinická onkologie*, 31, 2, 103–109.
- SHIELD, K., D., PARKIN, D., M., WHITEMAN, D., C., REHM, J., VIALLO, V., MICALLEF, C., M., VINEIS, P., RUSHTON, L., BRAY, F., SOERJOMATARAM, I. (2016): Population Attributable and Preventable Fractions: Cancer Risk Factor Surveillance, and Cancer Policy Projection. *Current Epidemiology Reports*, 3, 201–211.
- SHIELD, K., D., MICALLEF, C., M., DE MARTEL, C., HEARD, I., MEGRAUD, F., PLUMMER, M., VIGNAT, J., BRAY, F., SOERJOMATARAM, I. (2018): New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 33, 4, 263–274.
- SHIGEISHI, H., SUGIYAMA, M., (2016): Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine Research*, 8, 10, 721–729.

- SHIN, A., PARK, S., SHIN, H., R., PARK, S., K., OH, J., K., LIM, M., K., CHOI, B., Y., BONIOL, M., BOFFETTA, P. (2011): Population attributable fraction of infection-related cancers in Korea. *Annals of Oncology*, 22, 1435–1452.
- SIERRA, M., S., HASTINGS, E., V., FAGAN–GARCIA, K., COLQUHOUN, A., GOODMAN, K., J. (2014): Epidemiology, Transmission and Public Health Implications of *Helicobacter pylori* Infection in Western Countries. In: Buzas, G. M. a kol.: *Helicobacter Pylori: A Worldwide Perspective 2014*. Bentham Science Publishers, Budapešť.
- SITARZ, R., SKIERUCHA, M., MIELKO, J., OFFERHAUS, G., J., A., MACIEJEWSKI, R., POLKOWSKI, W., P. (2018): Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Management and Research*, 10, 239–248.
- SMATTI, M., K., AL-SADEQ, D., W., ALI, N., H., PINTUS, G., ABOU-SALEH, H., NASRALLAH, G., K. (2018): Epstein–Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Frontiers in Oncology*, 8, 211, 1–16.
- SOLSONA, E., ALGABA, F., HORENBLAS, S., PIZZOCARO, G., WINDAHL, T. (2004): EAUGuidelines on Penile Cancer. *European Urology*, 46, 1–8.
- SPURGEON, M., E., LAMBERT, P., F. (2013): Merkel Cell Polyomavirus: A Newly Discovered Human Virus with Oncogenic Potential. *Virology*, 435, 118–130.
- STASI, C., SILVESTRI, C., VOLLER, F. (2020): Hepatitis B vaccination and immunotherapies: an update. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 9, 1, 1–7.
- STUBER, J., GALEA, S., LINK, B., G. (2008): Smoking and the emergence of a stigmatized social status. *Social Science & Medicine*, 67, 3, 420–430.
- SUKRI A., HANAFIAH, A., ZIN, N., M., KOSAI, N., R. (2020): Epidemiology and role of *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric cancer carcinogenesis. *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology*, 128, 150–161.
- SUN, S., LI, Y., HAN, S., JIA, H., LI, X., LI, X (2019): A comprehensive genome-wide profiling comparison between HBV and HCV infected hepatocellular carcinoma. *BMC Medical Genomics*, 12, 147, 1–10.

- SYRJÄNEN, S. (2005): Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *Journal of Clinical Virology*, 32, 59–66.
- ŠIROKÝ, P. (1999): Výpočet a odhad měr incidence, prevalence a mortality. *Klinická onkologie*, 12, 2, 23–24.
- ŠVESTKA, T. (2011): Infekce *Helicobacter pylori*. *Medicína pro praxi*, 8, 3, 123–126.
- TAYLOR, R., MORRELL, S., MAMOON, H., WAIN, G., ROSS, J. (2006): Decline in cervical cancer incidence and mortality in New South Wales in relation to control activities (Australia). *Cancer Causes & Control*, 17, 3, 299–306.
- TEMPLETON, D., J., WILLIAMSON, C., JIN, F., HILLMAN, R., J., ROBERTS, J., M., LAW, C., FAIRLEY, C., K., GARLAND, S., M., GRULICH, A., E., POYNTEN, I., M. (2020): Prevalence and Associations of Larger Burden of Intra Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions at Baseline in an Australian Cohort of Gay and Bisexual Men: The Study of the Prevention of Anal Cancer. *Cancer Epidemiology*, 64, 1–5.
- TORRE, L. A., SIEGEL, R., L., WARD, E., M., JEMAL, A. (2016): Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 25, 1, 16–27.
- TORRESI, J., TRAN, B., M., CHRISTIANSEN, D., EARNEST-SILVEIRA, L., SCHWAB, R., H., M., VINCAN, E. (2019): HBV-related hepatocarcinogenesis: the role of signalling pathways and innovative ex vivo research models. *BMC Cancer*, 19, 707, 1–14.
- TRIZULJAK, J., SROVNAL, J., PLEVOVÁ, K., BRYCHTOVÁ, Y., SEMERÁD, L., BAKEŠOVÁ, D., LÉTALOVÁ, E., BENEDÍKOVÁ, A., MAYER, J., HAJDÚCH, M., POSPÍŠILOVÁ, Š., DOUBEK, M. (2015): Analysis of Prognostic Significance of Merkel Cell Polyomavirus in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 15, 7, 439–42.
- TSAI, Y., W., TSAI, T., I., YANG, C., L., KUO, K., N. (2008): Gender Differences in Smoking Behaviors in an Asian Population. *Journal of Women's Health*, 17, 6, 971–978.

- TUFON, K., A., MERIKI, H., D., KWENTI, T., E., TONY, N., J., MALIKA, E., BOLIMO, A., F., KOUANOU, Y., S., NKUO-AKENJI, T., ANONG, D., N. (2019): HBV Transmission Risk Assessment in Healthcare Workers, Household and Sexual Contacts of HBV Infected Patients in the Southwest Region of Cameroon. *Oman Medical Journal*, 34, 4, 313–321.
- VAN LIER, E., A., VAN KRANEN, H., J., VAN VLIET, J., A., RAHAMAT-LANGENDOEN, J., C. (2008): Estimated number of new cancer cases Attributable to infection in the Netherlands in 2003. *Cancer Letters*, 272, 2, 226–231.
- VAN ZYL, D., G., MAUTNER, J., DELECLUSE, H., J. (2019): Progress in EBV Vaccines. *Frontiers in Oncology*, 9, 104, 1–11.
- VANTUCHOVÁ, Y. (2008): Karcinom z Merkelových buněk. *Dermatologie pro praxi*, 2, 1, 23–25.
- VĚCHETOVÁ, S., KREKULOVÁ, L., OKTÁBEC, Z., ŘEHÁK, V. (2019): Vysoká prevalence virové hepatitidy C ve vyloučené komunitě brněnských Romů. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*, 68, 3, 115–121.
- WEAVER, B., A. (2006): Epidemiology and Natural History of Genital Human Papillomavirus Infection. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 106, 3, 2–8.
- WEN, K., W., DAMANIA, B. (2010): Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV): Molecular biology and oncogenesis. *Cancer Letters*, 289, 140–150.
- WHO (2017): Global Hepatitis Report 2017, World Health Organization, Geneva.
- WONG, M., C., S., JIANG, J., Y., GOGGINS, W., B., LIANG, M., FANG, Y., FUNG, F., D., H., LEUNG, C., WANG, H., H., X., WONG, G., L., H., WONG, V., W., S., CHAN, H., L., Y. (2017): International incidence and mortality trends of liver cancer: a global profile. *Scientific Reports*, 7, 3, 1–9.
- WINER, R., L., SHU-KUANG, L., HUGHES, J., P., ADAM, D., E., KIVIAT, N., B., KOUTSKY L., A., (2003): Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *American Journal of Epidemiology*, 157, 3, 218–226.

- WINER, R., L., FENG, Q., HUGHES, J., P., O'REILLY, S., KIVIAT, N., B., KOUTSKY, L., A. (2008): Risk of Female Human Papillomavirus Acquisition Associated with First Male Sex Partner. *The Journal of Infectious Diseases*, 197, 2, 279–282.
- WU, T., T., QIAN, J., ANG, J., SUN, R. (2012): Vaccine prospect of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Current Opinion in Virology*, 2, 4, 482–488.
- XIANG, W., SHI, J., F., LI, P., WANG, J., B., XU, L., N., WEI, W., Q., ZHAO, F., H., QUIAO, Y., L., BOFFETTA, P. (2011): Estimation of cancer cases and deaths attributable to infection in China. *Cancer Causes Control*, 22, 1153–1161.
- YAGI, A., UEDA, Y., KAKUDA, M., TANAKA, Y., EGAWA-TAKATA T., MORIMOTO, A., IWAMIYA, T., MATSUZAKI, S., KOBAYASHI, E., YOSHINO, K., FUKUI, K., ITO, Y., NAKAYAMA, T., KIMURA, T. (2017): Descriptive epidemiological study of vaginal cancer using data from the Osaka Japan population-based cancer registry. *Medicine*, 96, 32, 1–6.

Seznam použitých datových a internetových zdrojů

AHMAD, O., B., BOSCHI-PINTO, C., LOPEZ, A., D., MURRAY, C., J., L., LOZANO, R., INOUE, M. (2001): Age standardization of rates: A new WHO standard, <https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> (cit. 22.12.2020).

ČSÚ (2021): Demografická příručka – 2019. Český statistický úřad, <https://www.czso.cz/csu/czso/demograficka-prirucka-2019> (cit. 01. 02. 2021).

ČVS (2020): Očkování v ČR. Česká vakcinologická společnost, https://www.vakcinace.eu/ockovani-v-cr_odb (cit. 08. 08. 2020).

DUŠEK, L., MUŽÍK, J., KUBÁSEK, M., KOPTÍKOVÁ, J., ŽALOUDEK, J., VYZULA, R. (2020): Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita, <http://www.svod.cz> (cit. 22. 12. 2020).

EUROSTAT (2013): Revision of the European Standard Population. Eurostat, European Commission, <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f> (cit. 01. 02. 2021)

HPV COLLEGE (2020): Prevence proti HPV infekci. HPV College, <https://www.hpv-college.cz/prevence> (cit. 08. 08. 2020).

IARC (2020): Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–127. International Agency for Research on Cancer, <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/> (cit. 23. 07. 2020).

IARC (2021): Cancers attributable to infections. International Agency for Research on Cancer, <https://gco.iarc.fr/causes/infections/toolsmap?mode=1&sex=1&continent=5&agent=0&cancer=0&key=asr&scale=threshold> (cit. 01. 02. 2021).

MKN (2021): Mezinárodní klasifikace nemocí. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--klasifikace--mezinarodni-klasifikace-nemoci#publikace> (cit. 01. 02. 2021)

NSC (2020): Očkování dívek i chlapců proti lidským papilomavirům (HPV) zabraňuje vzniku řady vážných nádorových onemocnění a chrání lidské životy. Národní screeningové centrum, <https://nsc.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=29> (cit. 23. 07. 2020).

SVOD (2006): Webový portál epidemiologie zhoubných nádorů v České republice; Uživatelská příručka, <https://www.svod.cz/websvod-manual.pdf> (cit. 22.12.2020).

ÚZIS ČR (2021): Statistické výstupy. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, <https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy> (cit. 08. 01. 2021).

VAKCÍNY (2020): Žloutenka. Vakciny.cz, <https://www.vakciny.cz/ockovani-dle-nemoci/zloutenka/> (cit. 08. 08. 2020).

WHO (2016): Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. World Health Organization, <https://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/> (cit. 06. 09. 2020).

WHO (2018): Voluntary medical male circumcision for HIV prevention. World Health Organization, <https://www.who.int/hiv/pub/malecircumcision/vmmc-progress-brief-2018/en/> (cit. 06. 09. 2020).

Přílohy

Příloha 1: Zhoubné novotvary způsobené karcinogenními infekčními agens, populační atributivní frakce, muži a ženy, vyspělé země světa, rok 2018	107
Příloha 2: Zhoubné novotvary způsobené karcinogenními infekčními agens, populační atributivní frakce, 95% intervaly spolehlivosti, muži a ženy, vyspělé země světa, rok 2018	108

**Příloha 1: Zhoubné novotvary způsobené karcinogenními infekčními agens,
populační atributivní frakce, muži a ženy, vyspělé země světa, rok 2018**

Zhoubný novotvar	Karcinogenní infekční agens	PAF (v %)
Děložního hrdla	HPV	100
Pochvy	HPV	78
Vulvy	HPV	věk (15–54): 48 věk (55–64): 28 věk (65+): 15
Penisu	HPV	51
Řiti a řitního kanálu	HPV	100
Dutiny ústní	HPV	4,3
Hltanu	HPV	50
Kořene jazyka	HPV	50
Mandle	HPV	50
Hrtanu	HPV	4,6
Nosohltanu	EBV	80
Žaludku	HP	89
Jater	HBV / HCV	HBV: 20, HCV: 40
Hodgkinův lymfom	EBV	36
Ne-Hodgkinův lymfom	HP / HCV	HP: 74, HCV: 9,8
Kaposiho sarkom	HHV-8 / HIV	100
Burkittův lymfom	EBV	20
Lymfom z dospělých T buněk	HTLV-1	100

Poznámky:

Ne-Hodgkinovy lymfomy způsobené HPV = 74 % z 20 % všech Ne-Hodgkinových lymfomů.

Ne-Hodgkinovy lymfomy způsobené HP = 9,8 % ze všech Ne-Hodgkinových lymfomů nesouvisejících s HPV.

Zdroj dat: De Martel a kol. (2020), Maucourt-Boulch a kol. (2018).

**Příloha 2: Zhoubné novotvary způsobené karcinogenními infekčními agens,
populační atributivní frakce, 95% intervaly spolehlivosti, muži a ženy,
vyspělé země světa, rok 2018**

Zhoubný novotvar	PAF (v %)	95% interval spolehlivosti
Děložního hrdla	100	/
Pochvy	78	68–86
Vulvy	věk (15–54): 48 věk (55–64): 28 věk (65+): 15	věk (15–54): 42–54 věk (55–64): 23–33 věk (65+): 11–18
Penisu	51	47–55
Řiti a řitního kanálu	100	/
Dutiny ústní	4,3	3,2–5,7
Hltanu	50	39–57
Kořene jazyka	50	39–57
Mandle	50	39–57
Hrtanu	4,6	3,3–6,1
Nosohltanu	80	neuvedeno
Žaludku	89	79–97
Jater	HBV: 20 HCV: 40	HBV: 15–26 HCV: 32–49
Hodgkinův lymfom	36	32–39
Ne-Hodgkinův lymfom	HP: 74, HCV: 9,8	HP: 43–86 HCV: 8,2–12
Kaposiho sarkom	100	/
Burkittův lymfom	20	neuvedeno
Lymfom z dospělých T buněk	100	/

Zdroj dat: De Martel a kol. (2020), Maucourt-Boulch a kol. (2018).